



TITLE:

# 脳内rheographyによる脳循環の研究

AUTHOR(S):

佐藤, 収

---

CITATION:

佐藤, 収. 脳内rheographyによる脳循環の研究. 日本外科宝函 1971, 40(1): 45-79

ISSUE DATE:

1971-01-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/207923>

RIGHT:

## 脳内 rheography による脳循環の研究

岐阜大学医学部第2外科学教室（主任：竹友隆雄教授）

佐 藤 収

〔原稿受付：昭和45年12月9日〕

### Studies on cerebral circulation with intracerebral rheography

By

OSAMU SATO

The 2nd Department of Surgery, Gifu University School of Medicine

(Chief: Prof. Dr. TAKAO TAKETOMO)

Application of rheography (impedance plethysmography) technique to analysis of cerebral circulation was undertaken. Studies were performed on basical aspects of its application and, using the technique of intracerebral rheography in combination with measurements of changes in the internal carotid blood flow (which correspond to changes in cerebral blood flow), rheogram (RG) of the extremities and mean arterial blood pressure, effects on cerebral circulation of various drugs currently used in neurosurgical clinics were analyzed. The results obtained were as follows.

1) Rheography technique is useful for observation of local blood circulation because it gives continuous record of pulsatile blood inflow and outflow synchronous with heart actions and it is to be calibrated with standard resistances. In order to apply this technique to observation of cerebral circulation, we must exclude distorting effects of the skull and cerebrospinal fluid and rely upon intracerebral rheography, i. e. recording rheograms with electrodes implanted in the brain.

2) Amplitude of intracerebral RG is determined by such factors as cardiac output, peripheral vascular resistance including intracranial pressure and condition of venous return. Thus the relationship between changes in amplitude of intracerebral RG and those in cerebral blood flow (CBF) varies according to varying combination of these factors.

a) Increased amplitude of intracerebral RG can be induced by increased cardiac output. In this case a rise in blood pressure is to be observed simultaneously and, here, the increase in amplitude of intracerebral RG indicates an increase in CBF. This situation was observed in the experimental cases of T. T. F. D. administration.

b) Increased amplitude of intracerebral RG can be induced by decreased cerebrovascular resistance. If, in this case, mean arterial blood pressure is unchanged or raised, the increase in amplitude of intracerebral RG indicates an increase in CBF. This situation was observed in the cases of administration of urea, mannitol or tolazoline.

c) If increased amplitude of intracerebral RG is accompanied by decreased mean arterial blood pressure, the increase in RG amplitude not necessarily means an increase in CBF, but may be accompanied by decreased CBF. The situation was observed in the cases of administration of nylidrine or Kallikrein.

d) Unchanged or decreased amplitude of intracerebral RG may be accompanied by increased CBF when mean arterial blood pressure is raised. The situation was observed in the cases of metaraminol administration.

3) Results of investigation on effects on CBF of various drugs frequently used in neurosurgical clinics, were as follows.

a) Ethylphenylephrine hydrochloride induced an increase in CBF together with a rise in blood pressure, but changes in amplitude of intracerebral RG were inconsistent.

b) Metaraminol bitartrate increased blood pressure and, at the same time, gave a slight transient increase in CBF which later decreased below control value. Amplitude of intracerebral RG tended to be reduced.

c) Papaverine hydrochloride induced a transient fall in blood pressure, but CBF increased accompanied by an increase in amplitude of intracerebral RG.

d) Nilydrine hydrochloride increased amplitude of intracerebral RG, but, at the same time, it decreased blood pressure and, consequently, CBF was rather reduced.

e) Tolazoline induced an increase in amplitude of intracerebral RG together with an increase in CBF.

f) Kallikrein induced a marked rise in amplitude of intracerebral RG, but, at the same time, blood pressure dropped and, consequently, CBF tended to decrease following a transient increase.

g) 30% urea solution and 20% mannitol solution increased both RG amplitude and CBF.

h) Vitamin B<sub>1</sub> caused no change in RG amplitude and CBF.

i) T. T. F. D. tended to increase RG amplitude, CBF and blood pressure.

In conclusion, intracerebral rheography is a useful technique for studying cerebral circulation. Simultaneous observation of changes in internal carotid blood flow, changes in amplitudes of intracerebral RG and of extremity RG and changes in mean arterial blood pressure, and analysis of their interrelation are useful for elucidating the mechanisms underlying cerebral circulation.

## I 緒 論

Mann (1937)<sup>1)</sup>, Nyboer (1944)<sup>2)</sup>, Holzer and Polzer (1945)<sup>3)</sup> により rheography の技術が開発されて以来、本法は身体各部の血流状態の観察に多く応

用されている。rheography は impedance plethysmography と云われ、数万サイクル (通常使用されているのは 2~3 万サイクル) の交流に対する生体組織の impedance が脈搏に伴う血液の組織内への出入に従って変化するのを Wheatstone bridge など

の回路を用いて検出記録する方法であって、得られた曲線は rheogram (以下 RG と略す) 或は impedance 脈波と呼ばれる。この impedance の変化分の中、容量性成分は 5 % 以内で大部分は抵抗性成分とされている<sup>4), 5)</sup>。それ故 rheography では組織より電気抵抗の低い血液が脈搏毎に組織内でどの様に変動するかを測定していることになる。

さて Polzer and Schuhfried (1950)<sup>6)</sup> が初めてこの方法を頭部血流状態の観察に応用して以来、頭部 rheography に関する数多くの報告が見られる。

例えば Jenkner (1957)<sup>4)</sup> は前頭-乳様突起間頭皮上誘導により得られる RG を rheoencephalogram と呼び、これによって頭蓋内血流状態を探知し得るとして、脳血管障害や硬膜下血腫などの頭蓋内疾患の診断に応用し、その有用性を強調している。ところが、このように頭皮上より導出記録された RG が頭蓋内血流状態を示していると感じている一派の学者に対して他方頭皮上より導出記録された RG は、主として頭蓋外組織の血流状態のみを示すものであるとなす学者 Spunda<sup>7)</sup>, Friedmann<sup>8)</sup>, 桑原<sup>9) 10)</sup>, Kottmeyer<sup>11)</sup>, Perez-Borja<sup>12)</sup> があり、意見の対立が続いていた。著者らは<sup>13)</sup>、取り扱った症例について種々検討を加えた結果、次の諸事実を認め、頭皮上より導出記録された RG は主として頭蓋外組織の血流状態を示すものであり、頭蓋内血流状態の観察には適しないとの結論に達した。

1) 後述する如く開頭術に際して硬膜上におかれた電極より導出した RG は、同時に頭蓋外頭皮上より導出した RG と全く逆位相を示し、心収縮による頭蓋内への血液流入により硬膜内電気抵抗の増大することを物語っていて、これは流入血液よりも脊髄方向へ駆出される髄液の方が遙かに電気抵抗が低いためであること。

2) 頭蓋骨の測定電流に対する電気抵抗は頭蓋軟部組織に比して圧倒的に高いため、頭蓋外より頭蓋内への測定電流の進入は相当困難であり、事実頭蓋内における電気抵抗値の変化は頭蓋外におけるものよりも格段に頭皮上電極間の電気抵抗値に変化を与え難いことが実証されたこと。

3) 内頸動脈の血行遮断よりも外頸動脈の血行遮断の方が同側頭皮上 RG 振幅を明瞭に低下させること。

4) 一側性慢性硬膜下血腫例、脳大血管閉塞例で必ずしも患側頭皮上 RG の振幅低下が認められないこと。

ところで rheography は組織内への搏動的血液流

出入を持続的に記録できて、しかも一定電気抵抗値による定準が得られる点で有用な循環動態観察法であるが、これを脳循環動態観察に応用するには、上記のような頭蓋および髄液の存在による影響を除外できるような方法を用いなければならない。この目的に適うため、著者は動物の脳内に直接電極を挿入し、この脳内に挿入された電極の尖端から脳内 RG を導出記録し、これを内頸動脈内血流の変化などと対比しつつ脳循環動態を分析せんと試みた。またこれに関連して、脳神経外科領域においてはしばしば使用される薬剤の脳循環に対する効果を脳内 RG などを用いて解析せんとした。すなわち、本研究の目的を要約するとつぎのごとくである。

1) 脳内 rheography の脳循環研究への利用価値の検討。 2) 内頸動脈血流変化、脳内 RG の振幅変化、四肢 RG の振幅変化、平均動脈圧を相互対比することにより、脳循環を解析する。 3) 脳外科領域、とくに脳外傷治療に関連して使用される諸種薬剤の脳循環に及ぼす効果を上記脳内 RG その他を用いて解析する。

## Ⅱ 実験対象および実験方法

実験動物としては体重 10kg 前後の雑種成犬計 72 匹を用いた。(他に基礎的検討の一部は当教室にて診療あるいは手術を受けた症例を対象としたが、その方法などについては当該項下にて説明する。)

### 1) 麻酔方法

手術操作に先だって Nembutal 20-25 mg/kg で静脈麻酔を行ない、術中もし動物が覚醒しても Nembutal を追加することなく筋弛緩剤 (succinylcholinechloride) を用いて手術をすゝめ、しかる後実験を開始した。従って実験はほぼ覚醒状態の動物において施行された。

### 2) 呼吸管理法

原則として実験中呼吸条件を一定にするため気管内挿管、筋弛緩剤投与のもとに調節呼吸を行なった。動物用呼吸器は教室の山田弘により考案された動物の大きさにより呼吸量及び呼吸数を段階的に調節出来るものを使用した。

### 3) rheogram の導出電極及びその装着方法

1) 直径 0.9mm エナメル被覆銅線の先端 5mm の部分の絶縁を除去し、これを脳内 RG の導出用針電極として用いた。犬の外後頭結節上縁より正中線上前方へ 2cm および 4cm の点を定め、これら各点から右方または左方

へ各々2cmの部に於いて頭蓋骨に骨孔を作り、前述の針電極を各骨孔から硬膜を貫いて脳内へ1.5cm挿入し、骨孔を速固レジンにて閉鎖し電極を固定した。電極尖端部はほぼ脳白質卵円中心と脳幹核との移行部付近に位置している。前後の電極間でRGを誘導記録したか、その際前方の電極を接地側として用いた。針電極周囲に血腫を形成した例は実験例より除外した。下肢RGの導出には、 $\phi 18$ の注射針2本を用い、部位を一定にするため膝関節より中枢側5cmの点を中心にな肢長軸に平行に極間距離2cmとなごとく1cmの深さまで注射針を筋肉に刺入して電極とした。

4) 頸動脈血流量測定法

両側椎骨動脈、両側内胸動脈を結紮切断後両側外頸動脈を結紮切断し、heparinizationを行なったのち脳内電極挿入側の総頸動脈に日本光電製電磁流量計MF-2型のヘッドを装着し、連続的に頸動脈血流量を測定した。かくして測定された一側内頸動脈内血流量

は、脳血流量の絶対値は示さないが、脳血流の相対的变化を相当程度捕捉し得るものと考えるので、以下便宜上これを脳血流量と呼ぶこととする。

5) 動脈圧測定法

一側大腿動脈を露出し、これにヘパリン加生理的食塩水を満したSilicon管を中枢方向に向って挿入し、管の他端を水銀マンオメーターに接続して継続的に平均動脈圧を観察記録した。尚Silicon管内は血液凝固を防止するために側管から適時ヘパリン加生理的食塩水で洗滌した。

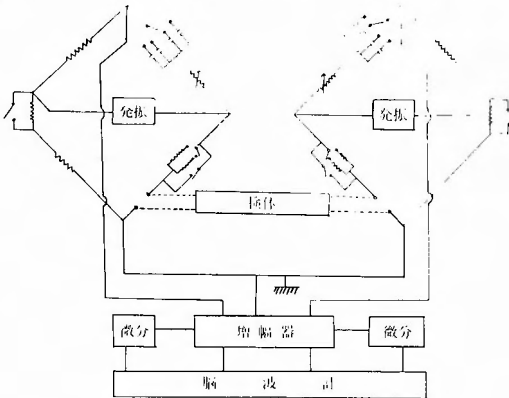
6) 心電図測定法

第1誘導をRGと同時に記録した。

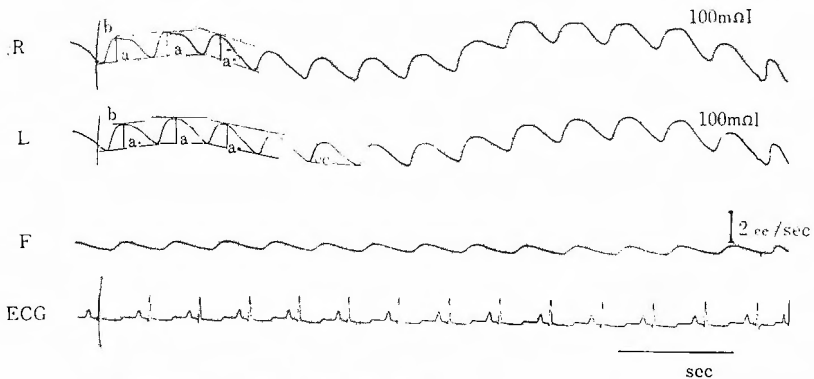
7) RG記録装置及び測定方法

脳あるいは四肢のRGはDr. Schuhfried製の2素子rheograph、即ちDoppelrheographに、三栄測器製万能脳波計を接続して記録し、その際、rheographの出力は曲線の上方向への振れがimpedanceの低下を示す様に連結し、時定数1.5秒、紙送り速度毎秒1.5~3cmでRGを記録した。Doppelrheographの模式図を第1図に示す。

通電兼導出電極としては前述のごとき針電極を用い、脳内RG(以下REGと称する)、下肢RG、電磁流量計による脳血流量、心電図の順に同時記録した。第2図に示すのはその1例でRはREG、Lは下肢RG、Fは脳血流量である。RG曲線の測定は通常第2図に示す如くa)曲線頂の高さ、b)心電図Rから曲線頂迄の時間、c)曲線上昇部の急峻度などについて行なわれているが、血流量の変化については多くの研究者は主としてa)の変化を論じており、又脈搏数の多い実験動物のRG曲線については、b)c)測定は誤差の点で



第1図 Doppelrheographの模式図



第2図 R: REG a: 振幅 b: 心電図 R-RG 第1峰間時間。 c: 上昇部急峻度  
L: 下肢RG。 F: 脳血流量 ECG: 心電図第1誘導

問題があるので、本研究では a) の変化のみについて次の如くして測定した。

Schuhfried<sup>4)</sup> は心搏周期の変化が振幅に与える影響を考慮し、relative pulse volume (PR) を次式にて算出し、その変化を以って血流量評価の尺度としている。

$$PR = \frac{A}{R \times T}$$

A: amplitude  
R: test subject の抵抗  
T: pulse periode

著者も Schuhfried に従い a) の実測値を心搏周期及び電極間 impedance 値で補正した連続10波の平域値をもって測定値とした。RG 振幅の変化を観察する場合、対照値を 100 として、以後これに対する百分率で時間的な振幅変化を表現した。

薬剤効果を観察する場合、薬剤注射開始直後 1 分、2 分、3 分、5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、を規定の観察時間とした。

脳血流量の継時的変化は対照値を 100 としてこれに対する百分率で表現した。

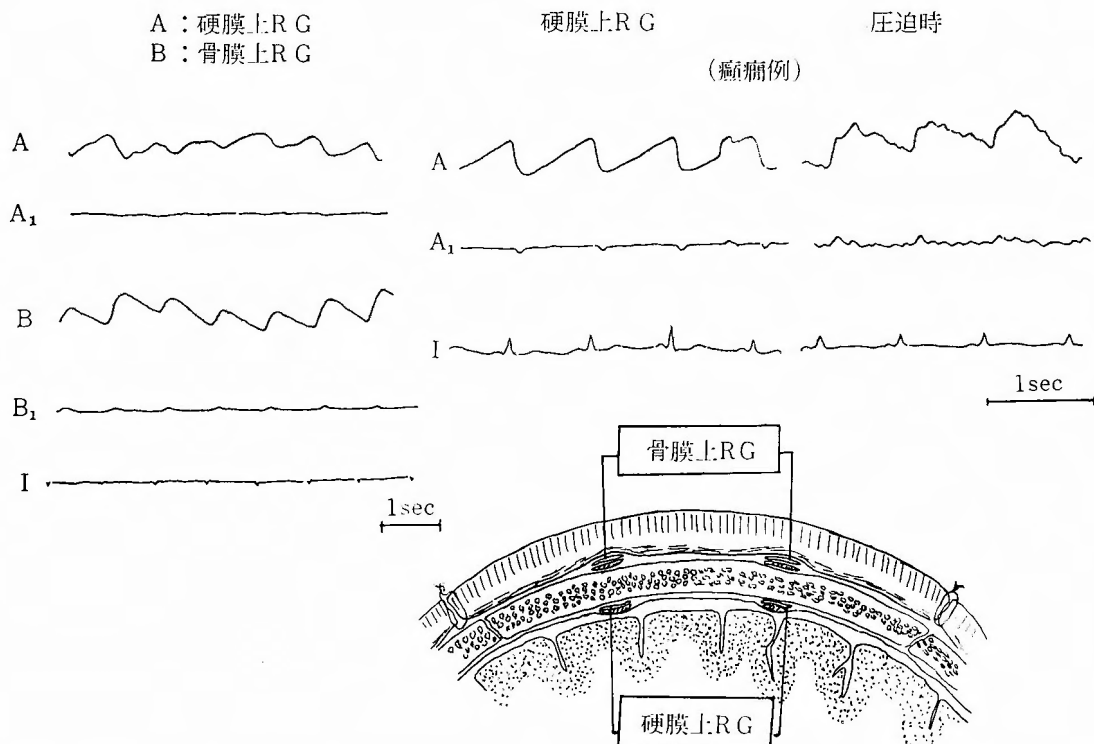
血圧は平均動脈圧を記録した。尚対照値と各時間ごとの変化を F 分布を用いて検定した。

## Ⅲ 実験結果

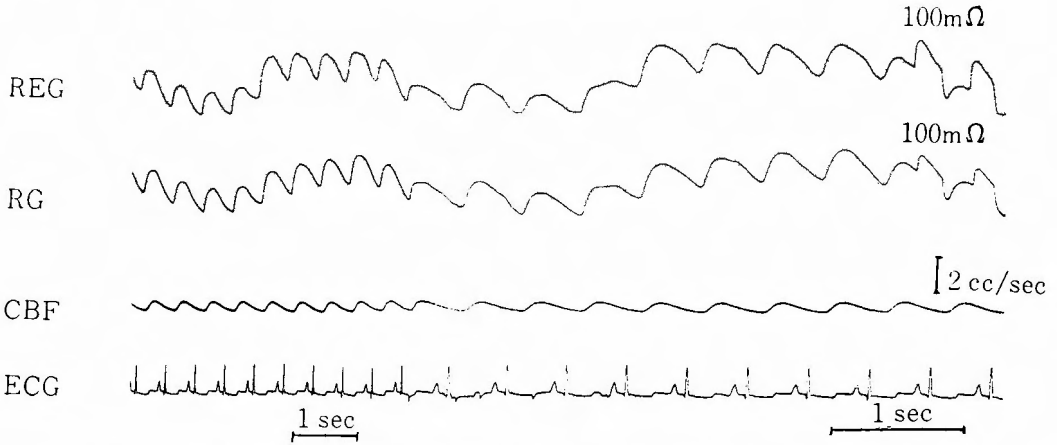
### 〔1〕 基礎的検討

1) 脳内電極より導出した RG が脳の RG であることについて、

第3図(硬膜上、骨膜上 RG)に示したのは開頭症例において、骨窓を開き硬膜動脈を根部で結紮した後 1×3cm<sup>2</sup>のアルミ箔電極 1 対を 3 cm の間隔で硬膜上に、他の 1 対を同間隔で骨膜上 RG に置き、頭皮を閉鎖して記録した RG であるが、骨膜上 RG は頭皮上 RG と同様、心収縮期に一致して impedance が低下し RG 曲線は上昇するに対して、硬膜上 RG は心収縮に一致して impedance が上昇し RG 曲線は下降するのが見られる。同様の現象は犬における実験でも確認されている。かくのごとく硬膜上 RG が頭蓋外 RG と逆の位相を示すのは、冒頭に述べたごとく、心収縮期に一致して頭蓋内に流入する血液によって脊髄方向に駆出される髄液の方が、血液より格段に電気抵抗が低い(坂田佐藤ら論文<sup>13)</sup>参照)のためと理解される。硬膜上に置いた電極から RG を記録しながら同部全体を圧迫することにより髄液を排除すると、最初逆転していた RG

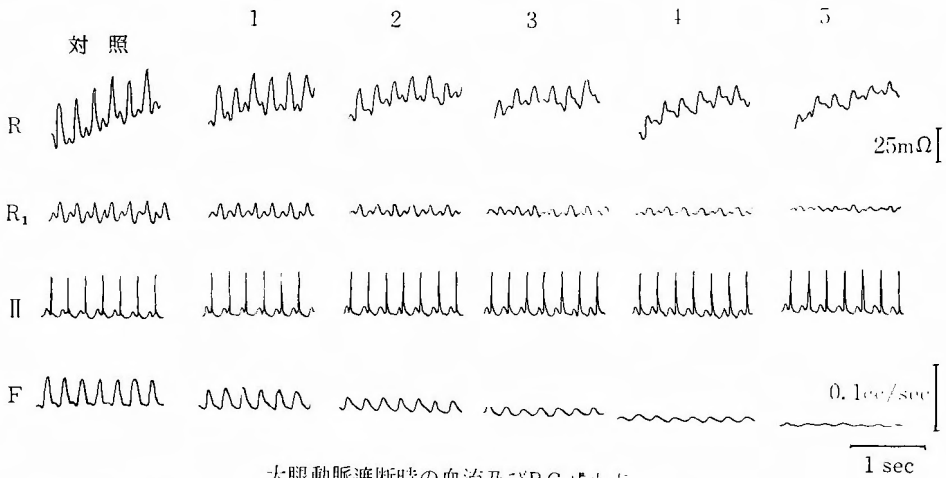


第3図 髄液介在による硬膜上RGの位相逆転現象, A<sub>1</sub>はAの微分, B<sub>1</sub>はBの微分, Iは心電図第I誘導

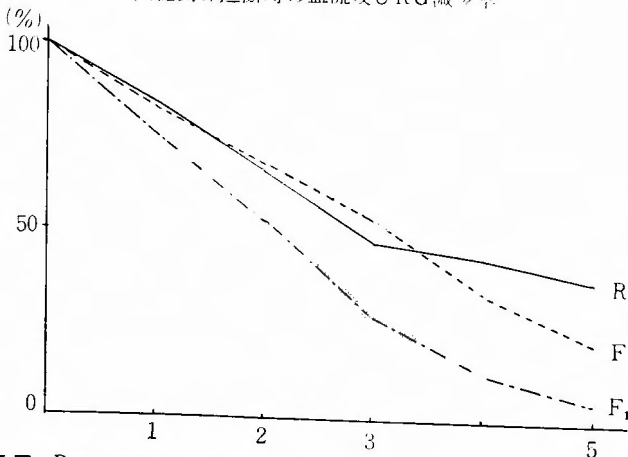


第4図 脳内電極による記録 REG: 脳内電極による RG, RG: 下肢RG CBF: 内頸動脈血流量, ECG: 心電図第I誘導

大腿動脈血流と大腿部局部RGの関係



大腿動脈遮断時の血流及びRG減少率



第5図 R<sub>1</sub>はRの微分, F<sub>1</sub>は流量値の拍動性変動幅. IIは心電図第II誘導

が正位相となる事実はこれを裏書きするものである。このように脳と導出電極との間に髄液が介在すると、記録されるRGは髄液の搏動性移動を主として示すものであって脳自身のRGは間接的に表現されるのみである。したがって脳自身のRGを記録するには脳内へ挿入された電極によらざるを得なくなる。ところで脳組織の電気抵抗は血液より高いので<sup>13)15)</sup>、他の組織におけるRGと同様、心収縮に一致して電気抵抗の低下するRGが当然記録される筈である。事実脳内電極より導出されたRGはこの型の曲線であることが証明された(第4図)。

2) RG 測定部位への流入動脈, 流出静脈の通過性並びに測定部位における血管抵抗の変化とRG振幅について,

第5図に示すのは犬の大腿動脈を点滴輪液速度調節用clampで段階的に狭窄せしめた場合の大腿中部RGと電磁流量計による大腿動脈内血流量の変化とを対比検討したもので、RG振幅の変化と血流量の変化とは

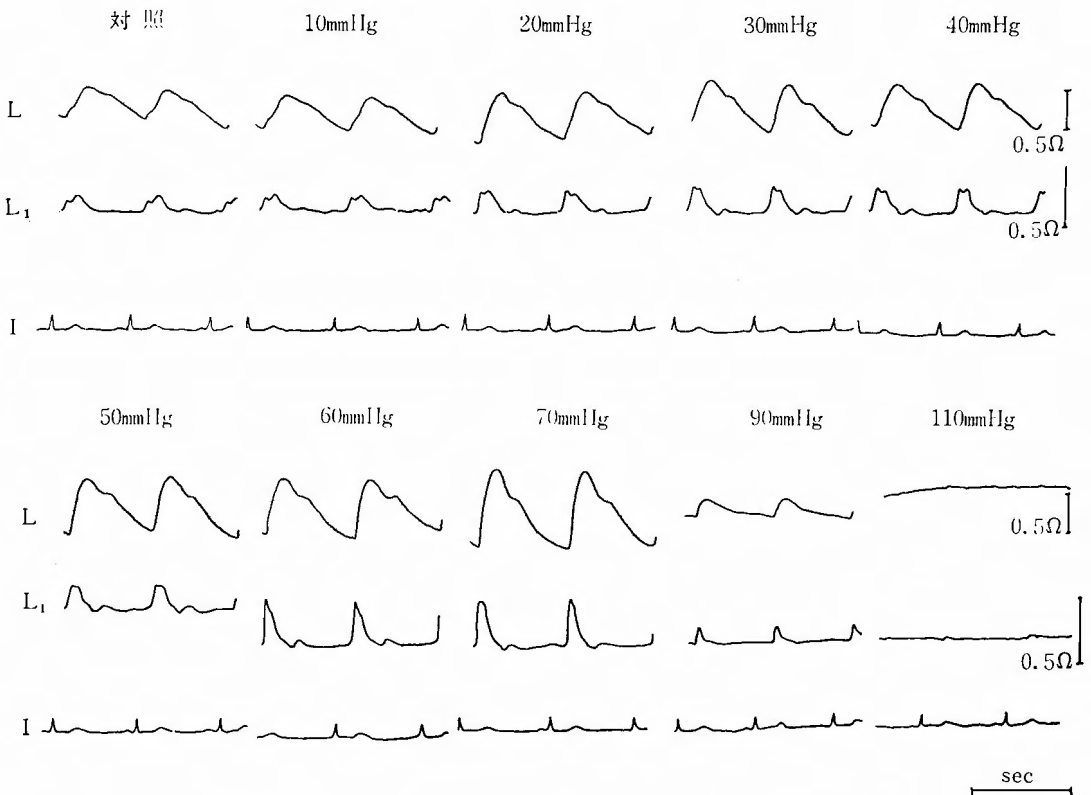
ほぼ平行した変化を示している。尚  $F_1$  は流量値の搏動性変動幅でこれも平行した変化を示している。

人の上腕に血圧測定用マンシェットを巻き、前腕でRGを記録しながら、マンシェットの圧を最低血圧以上最高血圧を超える点まで上昇せしめると、圧の上昇に伴って上記動物実験結果と同様RGの振幅の低下して行くのがみられる(第6図)。マンシェットの圧が最低血圧以下であれば動脈の血行は殆んど障害されないで、主として静脈還流のみが障害される筈である。同図にみられるごとく、このような場合には著明にRGの振幅が増大している。

同様の事実は乳癌根治術に際して露出された腋窩動脈を夫々過性に遮断しても起ることが認められた。即ち静脈還流が障害されるとRG振幅は増大する(第7図)。

前述のごとく、われわれ<sup>13)</sup>は、前頭一乳様突起間誘導による頭部RGが殆ど全く頭蓋外組織のRGであることを立証したが、このようにして誘導記録された

前腕RGの上腕部加圧による変化(全身血圧110/78mmHg)



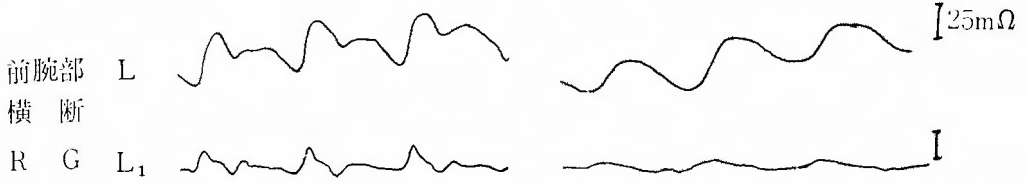
第6図 L<sub>1</sub>はLの微分, Iは心電図第I誘導



西○き○ 62才

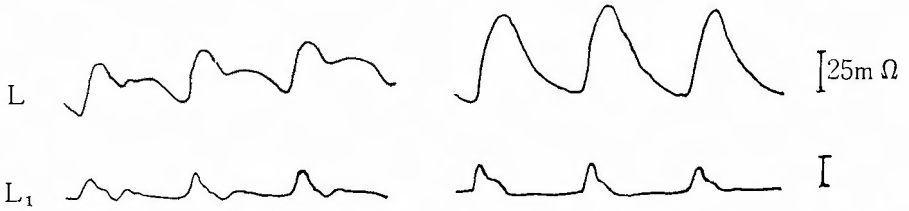
対照

腋窩動脈遮断



対 照

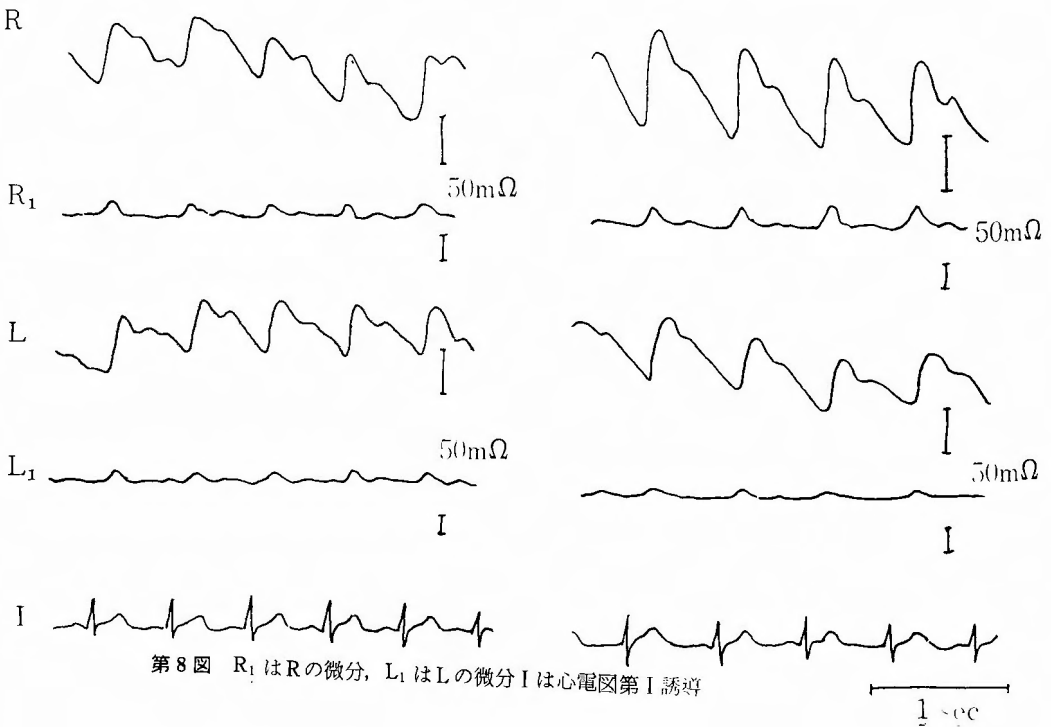
腋窩静脈遮断



第7図 静脈還流障害による前腕RGの変化 L<sub>1</sub>はLの微分.  
Stellate block による変化

対 照

block (R) 後



第8図 R<sub>1</sub>はRの微分, L<sub>1</sub>はLの微分 Iは心電図第I誘導

RG が、局麻剤による同側星状神経節遮断によりいかに変化するかというと、第 8 図に示すごとく、著明な振幅の増大が惹起された、頭部軟部組織内の血管が同側星状神経節遮断により著明な弛緩を来し拡張することは周知の事実であり、このようにして起った測定部位における血管抵抗の減少は RG 振幅を増大せしめることが判る。

## 〔2〕 各種薬剤投与による検討

上述のごとき基礎的検討結果の上に立って、人の脳内に挿入固定された電極より導出記録された REG が脳循環解析への 1 つの有益な素材となり得るかどうかということを、REG と同時に電磁流量計による脳血流量の相対的变化、脳以外の組織 RG 代表としての下肢 RG および平均動脈圧を同時記録対比することにより検討する一方において、脳外科領域でしばしば使用される薬剤、すなわち外傷性ショック状態に対して用いられる各種昇圧剤、広義あるいは狭義の頭部外傷後遺症や各種脳器質疾患時の機能回復促進の目的で使用される各種血管拡張剤、脳外傷や脳手術に際して用いられる脳圧下降剤、神経機能賦活剤として用いられるビタミン剤の脳循環に及ぼす影響を検討する目的で下記の実験を施行した。実験に使用された薬剤は次のごとくである。

### A. 昇圧剤

- 1) Ethylphenylephrine hydrochloride : 1-meta-hydroxyphenyl (-1-hydroxy-2-

ethylamino-ethane) (Effortil)

- 2) Metaraminol bitartrate : laevo-1 (hydroxyphenyl)  
-2-amino-1-propanol hydrogen d-tartrate (aramine)

### B. 血管拡張剤

- 1) Papaverine hydrochloride : 6,7-Dimethoxy-1-veratryl-isoquinoline hydrochloride.
- 2) Nyldrine hydrochloride : (1-p-hydroxyphenyl)-2-(1'-methyl-3'-phenylpropyl-amino)-1-propanolhydrochloride (Verina)
- 3) Tolazoline hydrochloride : 2-Benzyl-2-imidazoline hydrochloride (Imidalin)
- 4) Kallikrein

### C. 髄液圧下降剤

- 1) 30% Urea.
- 2) 20% Mannitol : D-mannitol

### D. その他

- 1) Vitamine B<sub>1</sub> : Thiamine hydrochloride : 3-(4-amino-2-methyl-pyrimidyl-5-methyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyethyl) thiazolium chloride hydrochloride (Thiamine. Vitamine B<sub>1</sub>)
- 2) Fursultiamine : Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide TTFD (alinamin F)

A. 昇圧剤

1) Ethylphenylephrine hydrochloride(Eff-  
ortil)（第1表第9図）

0.3~0.35mg/kg を生理食塩水20ccに混合し4分間に  
静注した。REG の変化は注射開始1分後に2例増加、  
3例は減少、平均2.2%の増加、3分後1例27%増加を除  
き4例に減少、平均4.2%の減少を示す、5分後10.8%の増  
加、20分後5.4%の減少と増加減少を繰り返す如き変動  
を示す。1例（No.33）を除けば全体に注射直後減少  
傾向を示し、以後正常に復元している。しかしこれら

の変化は推計学的に有意でない。下肢のRGの変化は  
3分後27.2%と最高の減少を示し以後徐々に復元して  
いるが、全体に減少傾向を示しており、この変化は有  
意である。脳血流量は1分後平均6.4%、3分後19.6  
%、と有意な増加を示し、以後徐々に正常にもどって  
いる。30分後に平均12.4%の減少を示す。

血圧の変化は全例に上昇を示す。1分後平均23mmHg  
2分後29mmHgと有意な上昇を示し以後徐々に正常に  
復元している。

第1表 Ethylphenylephrine hydrochloride 0.3-0.35mg/kg 静脈内投与による変化

	No.	Control	1'	2'	3'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
REG (%)	33	100	116	—	127	139	111	114	108	—	116
	34	100	96	83	83	98	99	104	82	104	92
	35	100	113	—	98	104	102	108	102	103	103
	37	100	97	—	88	98	99	96	85	96	91
	38	100	89	—	83	115	107	106	96	—	94
	Mean	100	102.2	—	95.8	110.8	103.6	105.6	94.6	100.6	99.2
	SD	—	±11.7	—	±18.5	±17.2	±5.3	±6.5	±11.0	±4.4	±10.5
RG (%)	33	100	84	—	83	93	89	94	101	—	101
	34	100	82	—	76	78	83	90	96	97	97
	35	100	76	70	70	74	80	77	88	93	80
	37	100	78	55	55	59	67	—	78	—	87
	38	100	81	—	80	83	92	88	96	90	88
	Mean	100	**80.2	62.5	**72.8	*77.4	*82.2	*87.2	91.8	93.3	90.6
	SD	—	3.2	—	±11.0	±12.5	±9.7	±7.3	±9.0	±3.5	±8.4
CBF (%)	33	100	108	—	126	124	110	110	108	98	98
	34	100	110	—	121	118	105	107	98	96	94
	35	100	113	—	124	120	112	116	102	106	110
	37	100	96	—	117	113	107	—	103	—	89
	38	100	105	—	110	109	109	109	96	97	97
	Mean	100	106.4	—	**119.6	**116.8	**108.6	107.0	101.4	99.4	87.6
	SD	—	±6.5	—	±6.3	±5.9	±2.7	±5.9	±4.7	±4.6	±7.8
BP (mmHg)	33	120	140	142	140	135	132	130	130	130	135
	34	110	130	130	130	125	120	120	110	115	110
	35	100	125	130	125	125	125	115	115	110	120
	37	85	110	135	135	130	120	110	100	100	95
	38	110	135	135	130	125	125	125	125	120	115
	Mean	105.0	**128.0	**134.0	**132.0	*118.0	*114.4	**120.0	*116.0	**115.5	*115.5
	SD	—	±2.7	±12.1	±13.0	±13.0	±10.5	±6.1	±6.5	±3.5	±7.9

\* P<0.05    \*\* P<0.01

2)Metaraminol bitartrate (aramine) (第2表第10図) 0.05mg/kg を生理食塩水20ccに混和し4分間に静注した。REGの変化は注射開始1分後平均2.8%減少, 3分後5.4%減少と減少傾向が認められるが有意ではない。しかし25分後20.8%, 30分後31.6%と有意な減少を示す。

下肢のRGの変化は全例に減少傾向を認め, 1分後平均29.6%減少, 3分後平均50%の減少, 以後も同様

に減少傾向を持続しており, この変化は有意である。

脳血流量の変化は1分後平均11.6%増加, 3分後平均18.4%と有意な増加を示すが, 5分後より正常に復元し, 10分以後対照値より有意な減少傾向を示す。

血圧の変化は対照値平均113.4mmHgに対して, 1分後平均140.4mmHgと26mmHg上昇, 3分後166.4mmHgと約50mmHgの高度上昇を示す。

第2表 Metaraminol bitartrate 0.05mg/kg静脈内投与による変化

	No.	Control	1'	2'	3'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
REG (%)	102	100	89	—	87	44	46	46	39	70	33
	103	100	103	—	102	94	77	68	77	80	68
	105	100	89	—	98	104	100	106	110	100	100
	108	100	96	—	83	106	84	76	74	75	73
	109	100	109	—	103	87	76	74	73	74	68
	Mean	100	97.2	—	94.6	87.0	76.6	74.0	72.8	* 79.2	* 68.4
	SD	—	± 0.5	—	± 1.8	± 1.3	± 7.1	± 7.3	± 7.6	± 14.6	± 8.8
RG (%)	102	100	78	—	49	60	75	80	90	94	84
	103	100	76	—	54	70	63	88	75	82	83
	105	100	54	—	39	42	68	99	78	101	101
	108	100	78	—	59	97	93	83	84	104	98
	109	100	66	—	49	69	81	91	81	104	100
	Mean	100	** 70.4	—	** 50.0	* 67.6	* 76.0	* 88.2	** 81.6	97.0	93.2
	SD	—	± 10.4	—	± 7.4	± 19.9	± 11.7	± 7.4	± 5.8	± 9.3	± 8.9
CBF (%)	102	100	117	—	128	113	92	94	94	92	87
	103	100	112	—	115	112	95	96	85	80	70
	105	100	114	—	123	116	108	88	89	84	83
	108	100	106	—	108	107	102	81	80	88	78
	109	100	109	—	118	108	98	86	86	87	81
	Mean	100	** 111.6	—	** 118.4	** 111.2	99.0	* 89.0	** 86.8	** 86.2	** 79.8
	SD	—	± 4.3	—	± 7.6	± 3.7	± 6.2	± 6.1	± 5.2	± 4.5	± 6.4
BP (mmHg)	102	120	147	—	167	146	135	115	120	120	120
	103	125	140	—	160	150	140	130	125	125	125
	105	150	150	—	200	200	170	140	120	120	110
	108	110	130	—	140	120	110	120	120	120	120
	109	102	135	—	165	155	130	122	110	110	105
	Mean	113.4	** 140.4	—	** 166.4	* 154.2	137.0	125.4	119.0	119.0	116.0
	SD	—	± 9.9	—	± 24.3	± 31.6	± 22.6	± 13.5	± 5.2	± 5.2	± 4.3

\*  $P < 0.05$     \*\*  $P < 0.01$

## B. 血管拡張剤

1) Papaverine hydrochloride (第3表第11図)  
papaverine 1 mg/kg を生理食塩水20ccに混和し4分間で静注した。REG の変化は5例共増加を示す。5分後平均21.4%と最高値を示し、以後21%~10%の増加を持続し30分後にも平均12.2%の増加を示す。これらの変化は有意である。

下肢のRG変化は第1例(No.82)に軽度の減少を示したが、他の4例に増加を示した。平均値にて5分後16.8%と最高値を示しているが推計学的に有意では

ない。

脳血流量の変化を見ると5例共増加を示した。即ち平均値にて1分後37.2%と最高値を示し、5分後迄は約30%の増加を示し、以後徐々に正常に復元しており、この変化は有意である。

血圧の変化は第1例(No.82)、第5例(No.88)に於いて最高35mmHgの一過性低下を示した。即ち平均値で1分後24mmHgの低下を示したが以後徐々に正常に復元している。

第3表 Papaverine hydrochloride 1 mg/kg静脈内投与による変化

	No.	Control	1'	2'	3'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
REG (%)	82	100	114	—	113	109	109	105	106	109	108
	83	100	105	—	113	132	145	113	113	121	124
	86	100	108	—	125	114	109	108	104	106	104
	87	100	120	—	118	126	126	110	111	112	110
	88	100	126	—	134	126	116	115	118	116	115
	Mean	100	* 114.6	—	** 120.6	** 121.4	* 121	** 110.2	* 110.4	* 112.8	* 112.2
	SD	—	± 8.6	—	± 9.0	± 9.5	± 15.1	± 3.9	± 5.6	± 5.9	± 7.7
RG (%)	82	100	103	—	92	88	77	96	97	85	94
	83	100	132	—	109	120	143	110	106	115	106
	86	100	106	—	121	136	112	109	109	107	108
	87	100	120	—	115	126	119	104	114	104	105
	88	100	118	—	112	114	106	104	108	106	104
	Mean	100	* 115.8	—	109.8	116.8	111.4	104.6	106.8	103.4	103.4
	SD	—	± 11.7	—	± 10.9	± 18.0	± 23.8	± 5.6	± 6.2	± 11.1	± 5.4
CBF (%)	82	100	157	—	122	108	102	95	90	96	79
	83	100	145	—	145	146	130	128	119	107	114
	86	100	119	—	118	126	112	106	104	97	95
	87	100	130	—	128	138	118	116	102	102	105
	88	100	135	—	126	134	114	108	98	108	104
	Mean	100	** 137.2	—	** 127.8	** 130.4	* 115.2	110.6	102.6	102.0	99.4
	SD	—	± 14.4	—	± 10.3	± 14.4	± 10.1	± 12.2	± 10.6	± 10.6	± 13.2
BP (mmHg)	82	125	90	—	130	130	125	125	120	120	120
	83	160	140	—	140	160	160	165	160	160	160
	86	130	120	—	120	130	130	125	125	125	125
	87	135	115	—	138	130	130	128	130	130	128
	88	150	115	—	140	104	136	135	135	135	135
	Mean	140	** 116	—	133.6	138.0	136.2	135.6	134.0	134.0	133.6
	SD	—	± 10.8	—	± 10.3	± 5.7	± 4.5	± 7.5	± 5.5	± 5.5	± 5.5

\* P &lt; 0.05    \*\* P &lt; 0.01

## 2) Nyldrine hydrochloride (Verina) (第4表第12図)

0.1mg/kg を生理食塩水 20cc に混和し 4 分間に静注した。REGの変化は 1 分後最高 46%, 平均 33.8% の増加を示した。3 分後 17.2%, 5 分後 25.2% と増加率は減少を示したが, 10分後平均 24.0%, 20分後 33.6% と再度増加を示した。これらの変化は有意である。

下肢 RG の変化は 5 例共増加を示す。1 分後平均 34.2% と増加を示し, 3 分後平均 40.0% と最高値を示し, 以後 35.6~28.8% と有意な増加を持続した。

脳血流量は 1 分後にて 5 例共減少を示し, 平均減少

率は 15.2% と有意である。3 分後には 5 例中 3 例に増加 (平均 1 % 増加) を示したが, 15 分後には 5 例中 2 例に減少 (平均 1 % 減少) を示した。ついで 25 分後平均 1.4% 減少, 30 分後 5.2% 減少を示した。即ち脳血流は一時的な軽度の増加を示したが全体としては減少傾向を示している。しかし推計学的には注入 1 分後の変化を除いて有意でない。

血圧の変化は 5 例共下降を示し有意である。即ち 1 分後 79mmHg と対照値よりも 48mmHg の低下を示し, 以後徐々に正常に復元しているが, 比較的高度で持続的な血圧下降を示した。

第4表 Nyldrine hydrochloride 0.1 mg/kg 静脈内投与による変化

	No.	Control	1'	2'	3'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
REG (%)	91	100	110	—	107	114	115	110	146	134	134
	93	100	146	113	120	126	128	133	140	—	139
	95	100	138	122	124	134	123	118	128	128	130
	97	100	134	110	117	128	130	128	130	126	133
	98	100	140	116	118	124	124	126	124	120	124
	Mean	100	** 133.8	115.2	** 117.2	** 125.2	** 124.0	** 123.0	** 133.6	128.0	** 132.0
	SD	—	± 13.5	—	± 6.3	± 7.3	± 5.8	± 9.0	± 9.0	± 8.6	± 5.5
RG (%)	91	100	133	—	154	157	157	148	136	124	124
	93	100	130	325	122	118	118	125	132	144	144
	95	100	134	144	147	148	148	135	125	128	120
	97	100	139	128	129	129	126	122	128	135	128
	98	100	135	220	118	126	120	118	125	121	128
	Mean	100	** 134.2	129.2	** 140.0	** 135.6	* 133.8	** 129.6	** 129.2	** 130.4	** 128.8
	SD	—	± 3.1	—	± 15.8	± 16.3	± 17.6	± 12.0	± 4.8	± 9.2	± 9.8
CBF (%)	91	100	85	—	84	92	93	105	103	107	99
	93	100	83	100	109	106	105	87	87	82	82
	95	100	87	81	85	84	83	94	97	104	103
	97	100	85	94	112	112	112	107	94	102	94
	98	100	84	95	115	103	105	102	94	98	96
	Mean	100	** 84.8	92.5	101.0	99.4	99.6	99.0	95.0	98.6	94.8
	SD	—	± 1.5	—	± 15.2	± 11.3	± 0.4	± 8.3	± 5.8	± 9.8	± 7.9
BP (mmHg)	91	105	90	—	80	75	77	90	87	90	80
	93	160	100	120	140	140	135	110	110	110	110
	95	120	64	62	60	60	62	75	75	85	85
	97	120	70	80	95	90	100	95	95	96	95
	98	130	75	80	85	95	90	85	85	90	85
	Mean	127.0	** 79.0	85.5	** 92.0	** 92.0	** 112.8	** 91.0	** 90.4	** 90.4	** 91.6
	SD	—	± 18.3	—	± 16.9	± 15.0	± 15.2	± 15.2	± 14.2	± 13.5	± 11.6

\*  $P < 0.05$     \*\*  $P < 0.01$

3) Tolazoline hydrochloride(Imidalin) (第5表第13図)

1 mg/kgを生理食塩水 20cc に混和し 4 分間に静注した。REG の変化は注入 1 分後平均 26.8%, 3 分後 18.2%, 5 分後 20.8% の増加を示した。5 例全例に増加を示し推計学的に有意である。

下肢 RG の変化は 1 分後平均 50.4% 増加, 3 分後平均 15.8% 増加, 以後 10 分迄 5 例中 4 例に増加をなす。

15 分以後は平均値では増加を示すが, 5 例中 4 例に減少傾向を示しており, 注入 1 分後の値以外は有意でない。

脳血流量は 1 分後平均 34.6% と有意の増加を示し, 以後徐々に増加の程度を減じている。

血圧の変化は 1 例 (No. 114) を除き 5 例中 4 例に 20 mmHg 以内の下降を示したが, この変化は推計学的に有意でない。

第 5 表 Tolazoline hydrochloride 1mg/kg 静脈内投与による変化

	No.	Control	1'	2'	3'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
REG (%)	110	100	144	—	102	132	129	105	112	111	114
	113	100	131	—	120	119	111	117	123	110	116
	114	100	104	—	114	113	104	96	92	92	102
	115	100	130	—	120	115	120	105	105	110	110
	116	100	125	—	135	125	115	103	105	105	105
	Mean	100	* 126.8	—	* 118.2	** 120.8	* 115.8	105.2	107.4	105.6	* 109.4
	SD	—	± 14.6	—	± 11.9	7.8	± 9.4	± 7.6	± 11.3	± 7.9	± 5.9
RG (%)	110	100	187	—	86	107	106	89	97	91	100
	113	100	168	—	132	120	112	102	107	103	106
	114	100	119	—	104	92	91	83	77	100	102
	115	100	150	—	132	105	102	99	98	95	108
	116	100	138	—	125	102	100	95	95	93	8.8
	Mean	100	* 152.4	—	115.8	105.2	102.2	93.6	94.8	96.4	98.8
	SD	—	± 26.3	—	20.2	± 10.0	± 7.8	± 7.7	± 10.9	± 5.0	± 10.3
CBF (%)	110	100	164	—	145	107	105	99	89	95	95
	113	100	127	—	117	116	120	106	100	95	109
	114	100	127	—	145	142	127	115	115	97	106
	115	100	120	—	118	115	111	110	105	100	105
	116	100	135	—	137	109	115	110	103	103	103
	Mean	100	* 134.6	—	** 132.4	117.8	* 115.6	* 108.0	104.2	98.0	103.6
	SD	—	17.3	—	14.0	± 14.0	± 8.4	± 6.0	± 6.6	± 3.5	± 5.3
BP (mmHg)	110	130	120	—	120	110	115	120	115	115	115
	113	115	105	—	105	105	105	105	105	107	106
	114	100	110	—	115	115	115	115	110	110	105
	115	130	120	—	115	115	115	115	115	115	115
	116	120	115	—	110	110	110	115	115	115	115
	Mean	119.0	114.0	—	113.0	111.0	112.0	114.0	112.0	112.4	111.2
	SD	—	± 8.7	—	± 12.0	± 13.5	± 12.6	± 11.7	± 10.4	± 10.3	± 8.3

\*  $P < 0.05$

\*\*  $P < 0.01$

## 4) Kallikrein (第6表, 第14図)

1 u/kg を 20cc の生理食塩水に混和し 4 分間に静注した。REG の変化は注入開始 1 分後平均 92.2%, 2 分後 173.2%, 3 分後平均 199.4% と有意な増加を示したが, 以後徐々に正常に復元している。

この群に於いては下肢の RG 測定は行っていない。

脳血流量の変化は 1 分後 5 例全例に平均 13.6% の有

意な増加を示しているが, 3 分後には 5 例中 2 例に夫々 7%, 12% の増加を示した他は減少傾向を示し, 5 分後には全例減少を示し, 10 分後には 21.2% の有意な減少を示すに至り, 以後徐々に正常に復元しており, 全例減少傾向を示したと云える。

血圧の変化は対照値 平均 127mmHg に対して, 2 分後平均 66mmHg, 3 分後平均 64mmHg と有意な下降を示しており, 高度の血圧下降が全例にみられている。

第6表 Kallikrein IU/kg 静脈内投与による変化

	No.	Control	1'	2'	3'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
REG (%)	10	100	173	252	250	150	121	116	97	98	80
	12	100	144	271	267	170	145	137	85	92	61
	13	100	225	287	284	250	150	155	82	112	80
	16	100	228	358	342	304	178	175	147	142	144
	18	100	191	198	354	348	194	178	191	152	152
	Mean	100	** 192.2	** 273.2	** 299.4	* 244.4	* 157.6	* 152.2	120.4	119.2	103.4
	SD	—	± 35.5	± 58.1	± 46.2	± 84.8	± 28.7	± 26.1	± 47.3	± 26.6	± 41.5
RG (%)	10	100	117	117	112	91	95	104	105	102	103
	12	100	115	—	107	84	81	91	94	94	76
	13	100	105	93	86	79	74	76	76	78	94
	16	100	110	97	95	70	67	66	57	60	60
	18	100	121	115	97	73	77	80	87	90	98
	Mean	100	** 113.6	104.4	100.6	** 79.4	* 78.2	83.4	83.8	84.8	86.2
	SD	—	± 6.2	± 12.3	± 10.3	± 8.4	± 10.4	± 14.6	± 18.3	± 16.3	± 17.8
BP (mmHg)	10	135	85	75	75	80	70	85	90	100	110
	12	130	75	70	60	70	70	90	95	95	95
	13	110	70	60	65	70	75	85	85	90	100
	16	140	80	60	60	65	65	80	85	95	100
	18	120	70	65	60	70	80	80	90	90	90
	Mean	127.0	** 76.0	** 66.0	** 64.0	** 71.0	** 72.0	** 84.0	** 89.0	** 94.0	** 99.0
	SD	—	± 7.4	± 11.4	± 13.0	± 12.9	± 17.0	± 13.0	± 12.0	± 9.1	± 11.5

\* P<0.05    \*\* P<0.01



C. 髄液圧下降剤

1) 30%Urea液 (第7表, 第15図)

生理食塩水にて30%尿素液を作成し0.9g/kgを30分間を要して点滴静注した。

REG振幅は5例全例に増加を示した。即ち平均値で1分後3.8%, 3分後6.6%, 5分後15.0%、と徐々に増加率を増し、20分後42.2%と最高値を示したが、25分後も36.6%、30分後35.6%と増加状態が続いた。こ

れらの変化は推計学的に有意である。

下肢のRGは1分後値のみ有意な増加を示したが、それ以後は有意な変化を示していない。

脳血流量は5例全例に増加がみられた。即ち1分後に平均2.8%、以後徐々に増加の度を増し、20分後、30分後に平均16.2%と最高値を示しており、この血流量増加は有意である。

血圧は15分以後軽度の上昇がみられた。

第7表 30% Urea液 0.9g/kg点滴静注による変化

	No.	Control	1'	2'	3'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
REG (%)	50	100	105	—	104	112	112	124	142	126	136
	51	100	102	—	111	116	122	140	157	150	138
	52	100	100	110	110	120	119	140	130	123	113
	53	100	107	—	101	113	112	137	136	150	159
	54	100	105	107	107	114	114	128	146	134	132
	Mean	100	* 103.8	—	* 106.6	** 115.0	** 115.8	** 133.8	** 142.2	** 136.6	** 135.6
	SD	0	± 2.8	—	± 4.2	± 3.2	± 4.5	± 7.4	± 10.3	± 12.9	± 16.4
RG (%)	50	100	110	—	105	103	106	110	120	105	106
	51	100	102	—	111	100	109	124	138	117	114
	52	100	105	107	107	105	105	98	98	99	99
	53	100	116	—	95	87	98	90	84	100	93
	54	100	108	—	108	108	103	104	112	108	106
	Mean	100	* 108.2	—	105.2	100.6	104.2	105.2	110.4	105.8	103.6
	SD	0	± 5.3	—	± 6.1	± 8.1	± 4.1	± 12.9	± 20.7	± 7.3	± 8.0
CBF (%)	50	100	102	—	109	103	108	108	116	118	120
	51	100	103	104	104	106	106	115	118	116	110
	52	100	100	108	108	101	108	112	102	112	107
	53	100	105	105	105	108	112	108	124	120	128
	54	100	104	—	106	104	104	108	121	114	116
	Mean	100	* 102.8	—	** 106.4	* 104.4	** 107.6	** 110.2	* 116.2	** 116.0	* 116.2
	SD	0	± 1.9	—	± 2.1	± 2.7	± 3.0	± 3.2	± 8.5	± 3.2	± 8.3
BP (mmHg)	50	120	120	120	120	125	125	130	125	125	130
	51	150	150	—	150	150	150	163	160	150	150
	52	155	150	150	150	158	160	170	160	160	160
	53	110	110	—	115	110	110	110	115	115	115
	54	130	130	—	130	135	130	135	135	135	135
	Mean	133.0	132.0	—	133.0	134.6	135.0	* 141.6	** 139.0	* 137.0	* 138.0
	SD	—	± 2.2	—	± 2.7	± 2.5	± 2.7	± 6.1	± 2.2	± 2.2	± 3.5

\* P 0.05    \*\* P 0.01

## 2) 20% Mannitol 液 (第8表, 第16図)

20% mannitol 液 2 g/kg を4分間に点滴静注した。REG 振幅は5例全例に増加を示した。1分後平均8.6%増加し、5分後70.8%増加と最高値を示し、以後その程度を減じているが30分後も20.8%と増加を示している。この変化は有意である。

脳血流量の変化は5例全例に増加の傾向を示す。1分後平均9.2%増加し、3分後11.4%増加し、5分後平均15.0%と最高値を示し、以後徐々にその増加の程度を減じ、30分後ほぼ対照値に戻っている。この変化は有意である。

血圧は殆んど変化を示していない。

第8表 20%Mannitol液 2 g/kg 点滴静注による変化

	No.	Control	1'	2'	3'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
REG (%)	20	100	98	—	130	177	121	121	104	114	108
	21	100	127	146	—	152	133	108	132	149	110
	22	100	104	108	110	111	138	120	118	110	119
	24	100	113	106	142	210	150	145	134	110	110
	25	100	101	—	165	204	206	169	142	145	157
	Mean	100	108.6	112.0	129.4	* 170.8	* 149.6	* 132.6	* 126.0	* 125.6	120.8
	SD	—	± 11.7	± 22.5	± 22.9	± 40.6	± 33.2	± 24.4	± 15.0	± 19.7	± 20.7
CBF (%)	20	100	106	112	118	124	115	120	107	104	106
	21	100	117	117	—	110	107	104	104	115	107
	22	100	102	104	107	105	103	106	107	106	114
	24	100	104	108	110	116	109	112	108	100	112
	25	100	117	—	122	120	123	109	111	79	63
	Mean	100	* 109.2	* 110.2	* 111.4	* 115.0	* 111.4	* 110.2	** 107.4	102.8	100.4
	SD	—	± 7.3	± 5.6	± 6.9	± 7.6	± 7.8	± 6.3	± 2.5	± 13.9	± 21.1
BP (mmHg)	20	105	105	105	105	105	105	100	105	105	105
	21	110	110	105	100	100	100	105	110	110	110
	22	115	115	115	115	115	115	120	115	115	115
	24	100	100	100	100	100	105	100	105	100	100
	25	120	120	120	120	120	120	120	120	110	120
	Mean	110.0	110.0	109.0	108.0	108.0	108.0	110.0	111.0	108.0	110.0
	SD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

\*  $P < 0.05$     \*\*  $P < 0.01$

D. その他

1) Vitamin B<sub>1</sub> (第9表, 第17図)

5 mg/kg を生理食塩水20ccに混和し4分間に静注した。REG 振幅は数%前後の増加或は減少を示し一定の傾向は見られない。即ち殆んど変化なしと云える。

下肢のRG もやはり数%前後の増減で、一定の傾向

は示さなかった。

脳血流量も3分後、25分後に若干減少の傾向があるものの、個々にみれば増加している場合もあり、一定の傾向はないと云えよう。

血圧は殆んど変化を示さない。

第9表 Vitamine B<sub>1</sub> 5 mg/kg 静脈内投与による変化

	No.	Control	1'	2'	3'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
REG (%)	71	100	103	98	94	96	91	95	97	98	96
	72	100	105	--	103	103	101	100	100	102	110
	74	100	99	--	98	103	100	98	100	96	94
	75	100	98	--	98	106	98	96	98	94	96
	76	100	102	--	98	102	100	96	102	98	94
	Mean	100	101.4	--	98.2	102.0	98.0	* 97.0	99.4	97.6	98.0
	SD	--	± 2.9	--	± 3.2	± 3.7	± 4.1	± 2.0	± 1.9	± 2.9	± 6.8
RG (%)	71	100	107	100	101	106	105	104	110	109	105
	72	100	102	--	101	104	98	100	97	102	98
	74	100	102	98	98	99	105	100	102	104	98
	75	100	98	--	96	100	104	104	103	104	106
	76	100	98	--	97	102	95	105	98	106	102
	Mean	100	101.4	--	98.6	102.2	101.4	102.6	102.0	* 105.0	101.8
	SD	--	± 3.7	--	± 2.3	± 2.9	± 4.6	± 2.4	± 5.1	± 2.6	± 3.8
CBF (%)	71	100	104	90	96	111	109	101	97	90	91
	72	100	94	100	100	105	105	95	90	98	97
	74	100	98	102	98	102	102	98	98	95	96
	75	100	96	103	98	100	98	102	97	98	101
	76	100	96	104	98	105	105	102	98	96	102
	Mean	100	97.6	99.8	* 98.0	104.6	103.8	99.6	96.0	* 95.4	97.4
	SD	--	± 3.8	± 5.7	± 1.4	± 4.2	± 4.1	± 3.1	± 3.4	± 3.3	± 4.4
BP (mmHg)	71	120	110	110	110	110	110	110	100	95	95
	72	100	100	105	105	105	105	110	110	110	110
	74	120	120	120	120	120	120	110	110	100	100
	75	120	120	120	120	120	120	125	125	120	120
	76	110	110	110	110	110	110	110	115	115	115
	Mean	114.0	112.0	113.0	115.0	115.0	113.0	113.0	112.0	108.0	108.0
	SD	--	--	± 5.5	--	--	--	± 8.9	± 12.6	± 15.6	--

\* P < 0.05      \*\* P < 0.01

## 2) Thiamine tetra hydrofurfuryl disulfide

TTFD (alinamin F) (第10表, 第18図)

5 mg/kg を4分間に静注した。

REG の変化は1分後1例 (No. 61) の2%減少を除き, 4例に増加を示した (平均7.6%増加)。3分後全例に増加 (平均21.0%), 5分後全例増加 (平均18.0%), 10分後全例増加平均12.0%, 15分後1例 (No. 5) を除き4例に増加 (平均11.4%), 30分後5例中4例に増加 (平均5.8%) と全体に増加傾向を示しており, 3分後5分後の増加値は推計学的に有意である。

下肢のRGの変化もREGと比して軽度であるが増加傾向を呈している。5分後平均9.8%増加と最高値を示したが, 1分後値以外は推計学的に有意でない。

脳血流量の変化は1分後平均7.2%増加し, 3分後には19.2%と平均値で最高値を示している。以後程度を減じてはいるが全体として増加傾向を示している。3分後増加値は推計学的に有意である。

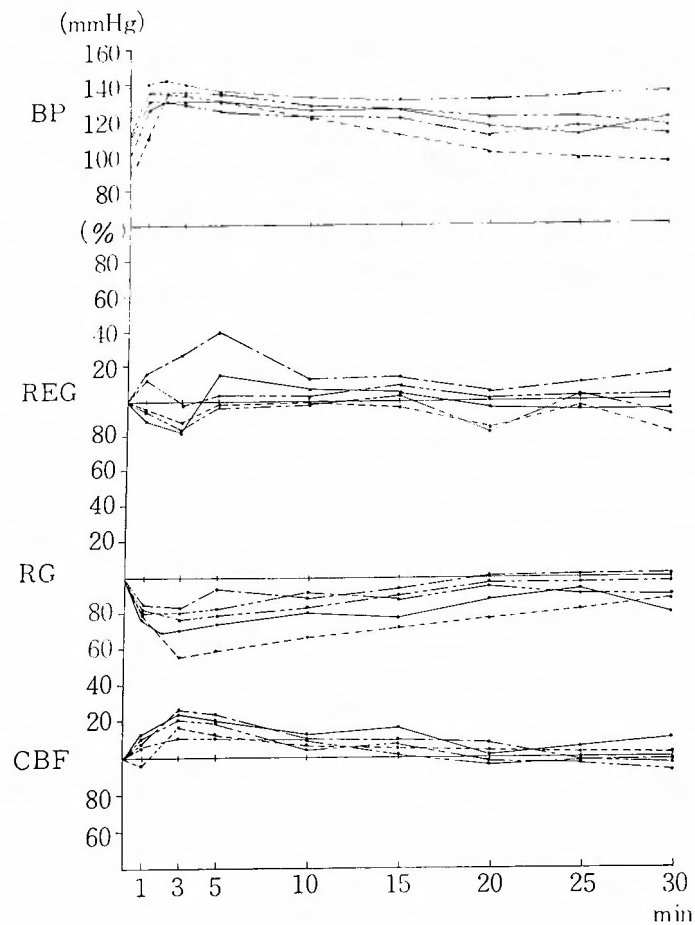
血圧は全例に平均6~10mmHgの上昇を15分後迄認める。15分以後は殆んど正常にもどっている。3分後の血圧増大値は有意である。

第10表 TTFD 5 mg/kg静 脈内投与による変化

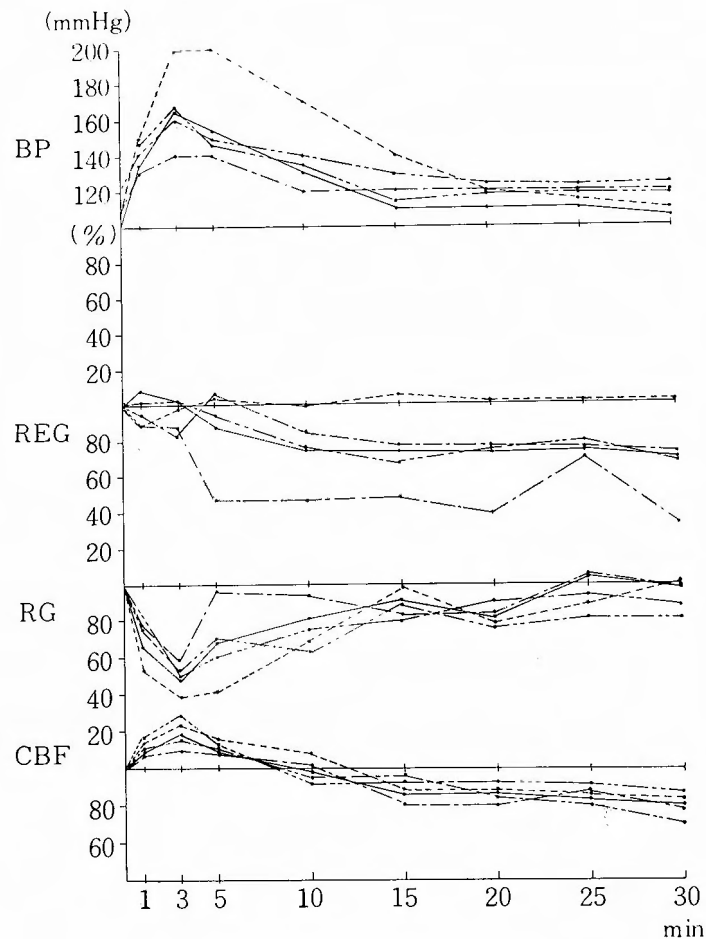
	No.	Control	1'	2'	3'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
REG (%)	61	100	98	—	105	110	101	100	105	102	100
	62	100	100	—	113	113	116	139	116	111	110
	65	100	111	—	130	142	130	117	110	110	115
	66	100	106	98	121	110	106	103	97	93	97
	67	100	123	—	136	115	107	98	107	103	107
	Mean	100	107.6	—	* 121.0	* 118.0	112.0	111.4	107.0	103.8	105.8
	SD	0	± 10.0	—	± 12.5	± 13.6	± 11.4	± 11.1	± 6.9	± 7.3	± 7.3
RG (%)	61	100	110	—	110	120	106	110	105	98	105
	62	100	103	—	108	115	115	127	107	103	107
	65	100	104	—	116	110	110	98	110	102	108
	66	100	106	—	95	96	91	91	96	90	96
	67	100	112	—	114	108	106	106	103	106	108
	Mean	100	* 107.0	—	108.6	109.8	103.6	106.4	104.2	99.8	104.8
	SD	0	± 3.9	—	± 8.2	± 9.0	± 8.8	± 13.6	± 5.3	± 6.2	± 5.1
CBF (%)	61	100	100	—	103	103	103	97	97	99	97
	62	100	100	—	112	107	107	102	92	98	87
	65	100	108	—	117	125	111	109	103	105	95
	66	100	116	—	139	154	128	122	105	101	103
	67	100	112	—	125	108	109	106	102	104	106
	Mean	100	107.2	—	* 119.2	121.4	111.6	107.2	99.8	101.4	97.6
	SD	0	± 7.2	—	± 13.6	± 20.2	± 9.6	± 9.4	± 5.3	± 3.1	± 7.4
BP (Hmgm)	61	135	135	—	140	135	135	135	135	135	135
	62	115	115	—	125	120	120	120	110	110	110
	65	125	135	—	140	140	140	135	130	125	120
	66	135	140	—	150	150	150	150	130	130	130
	67	135	135	—	135	130	130	125	125	120	120
	Mean	128.0	132.0	—	* 138.0	135.0	135.0	133.0	126.0	124.0	* 123.0
	SD	—	± 4.2	—	± 5.0	± 7.6	± 7.6	± 7.9	± 4.5	± 4.2	± 3.5

\* P&lt;0.05

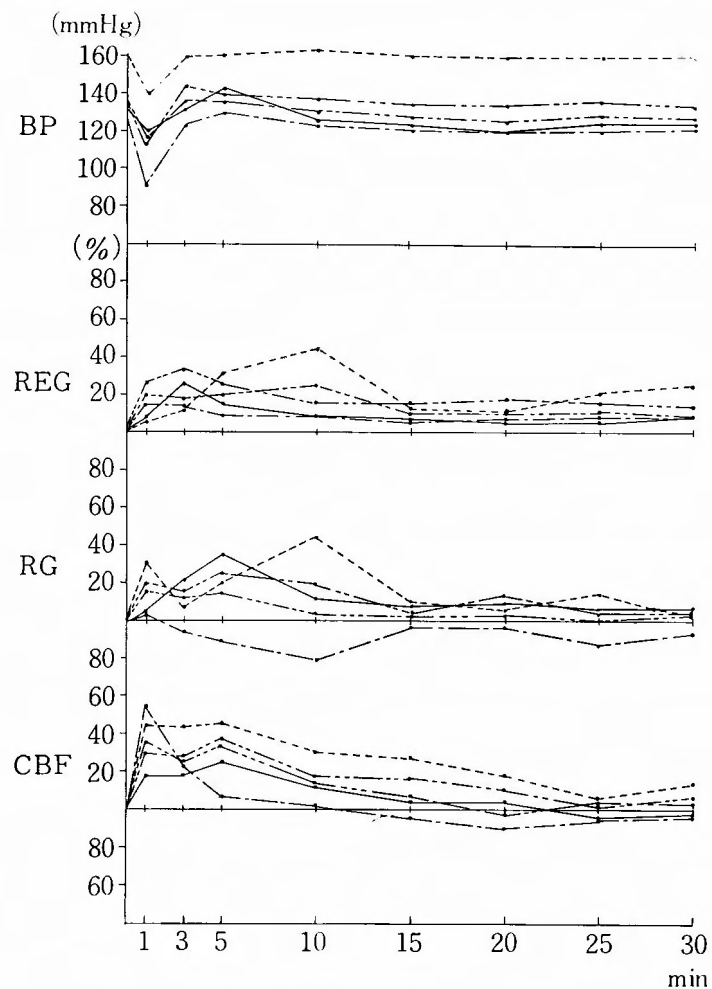
\*\* P&lt;0.01



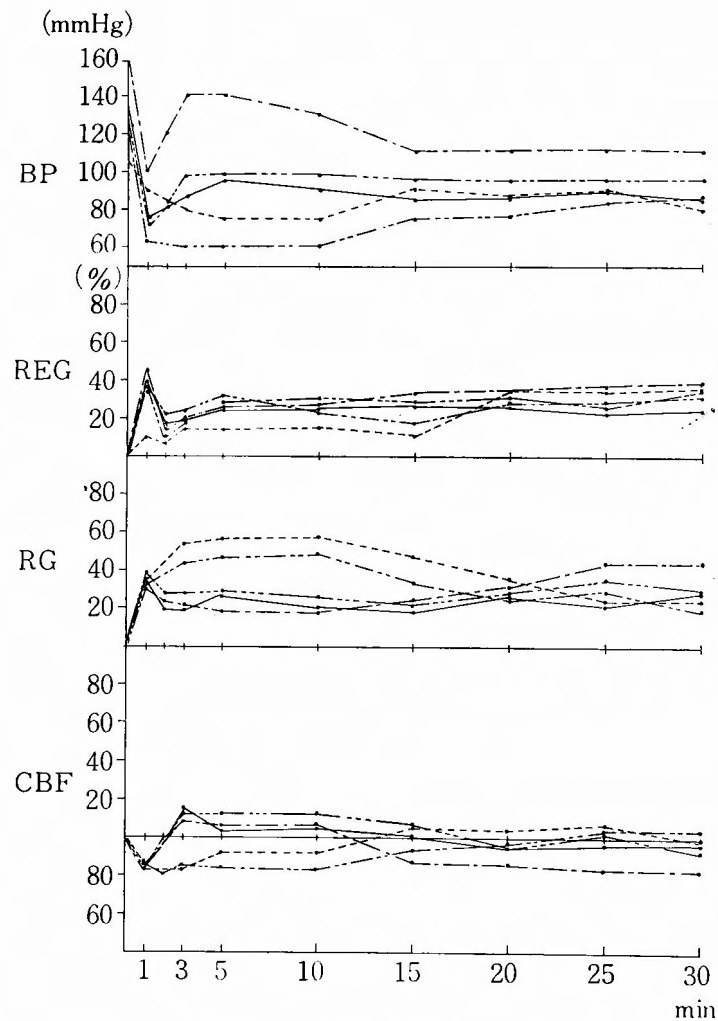
第9図 Ethylphenylephrine hydrochloride 0.3-0.35mg/kg  
静脈内投与による変化



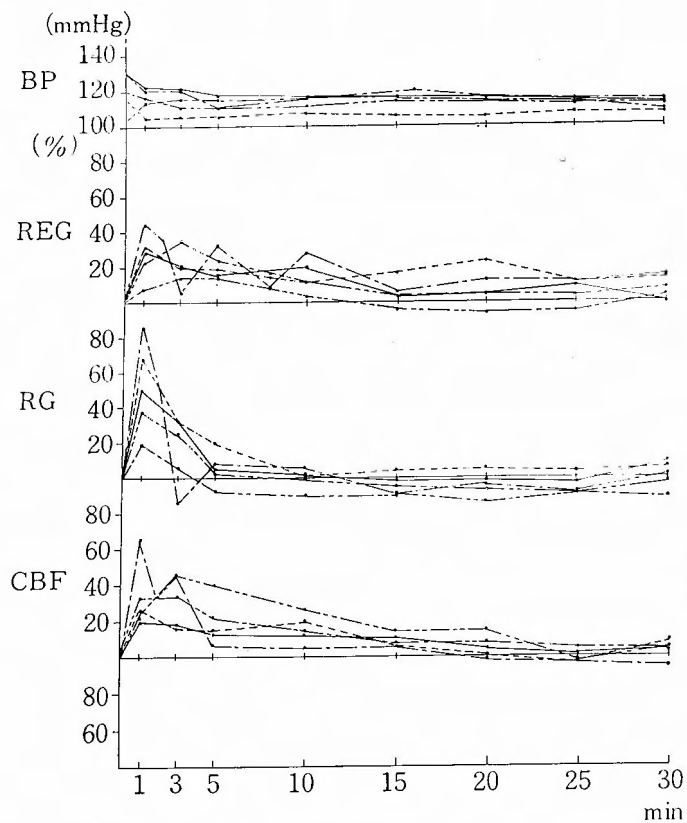
第10図 Metaraminol bitartrate 0.05mg/kg  
静脈内投与による変化



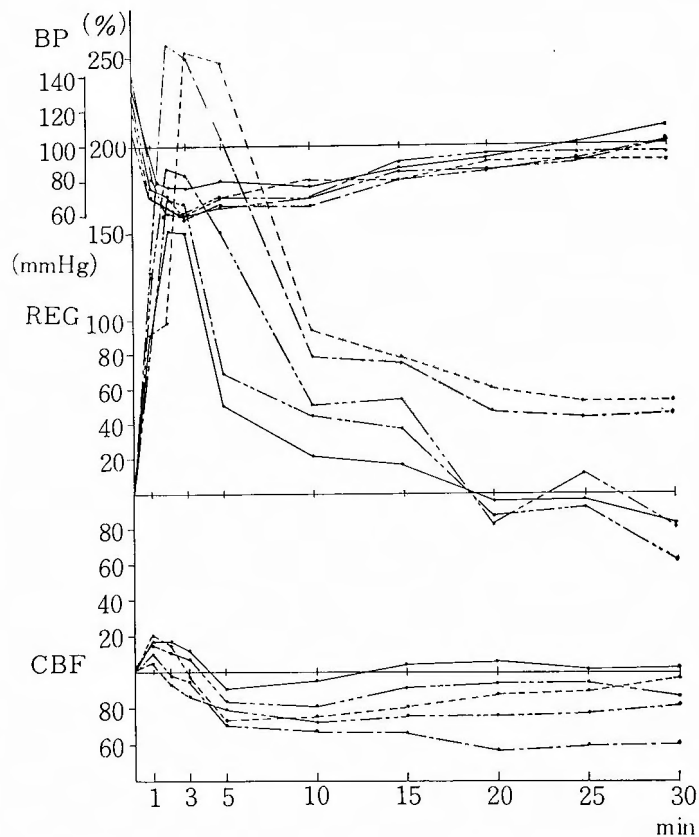
第11図 Papaverine hydrochloride 1 mg/kg  
静脈内投与による変化



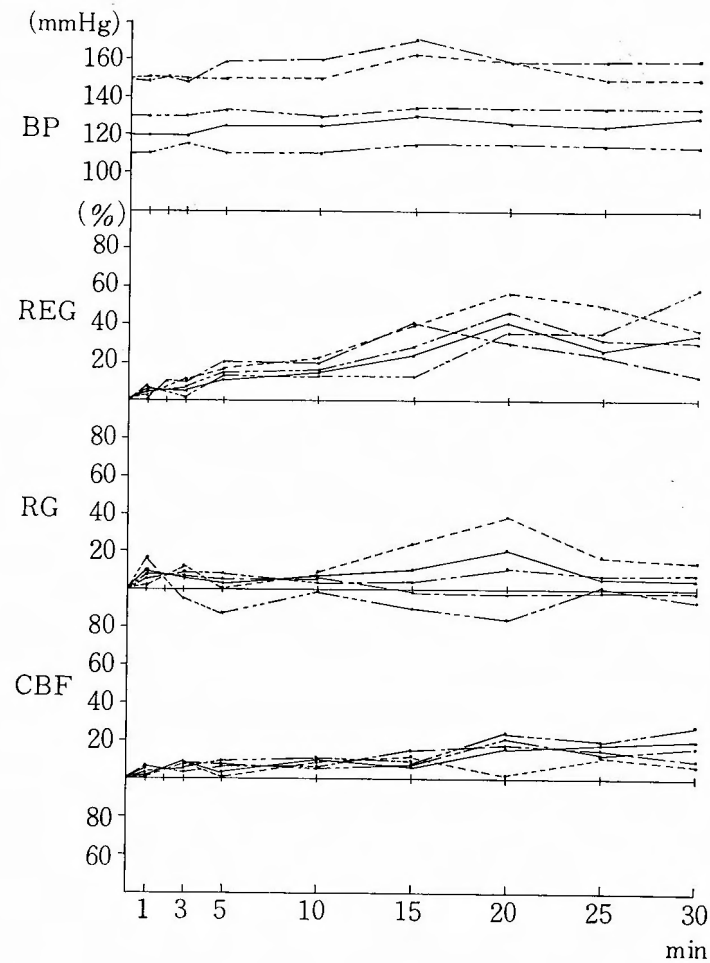
第12図 Nyldrine hydrochloride 0.01 mg/kg  
静脈内投与による変化



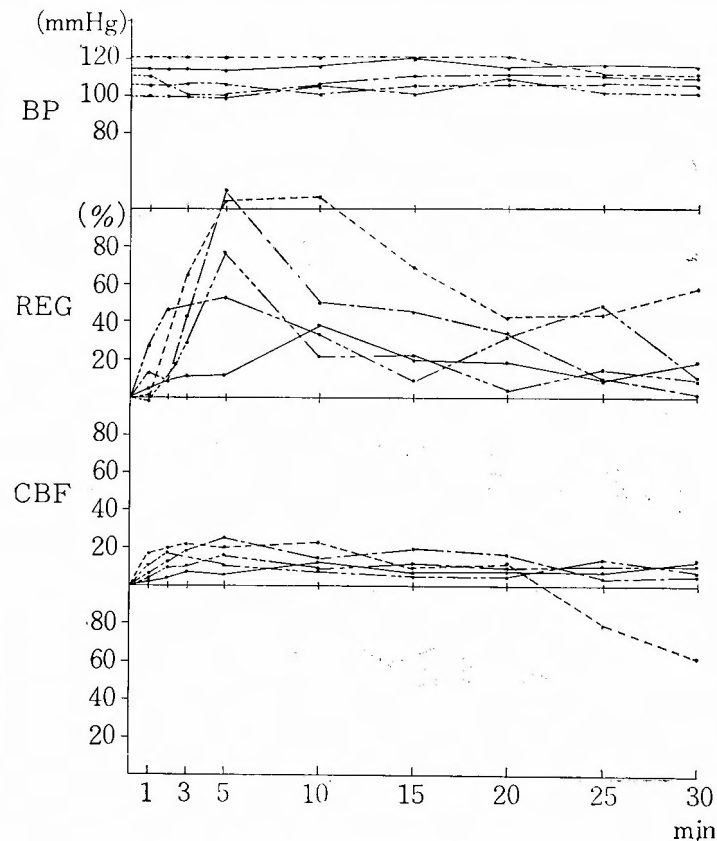
第13図 Tolazoline hydrochloride 1 mg/kg  
静脈内投与による変化



第14図 Kallikreine 1 u/kg 静脈内投与による変化

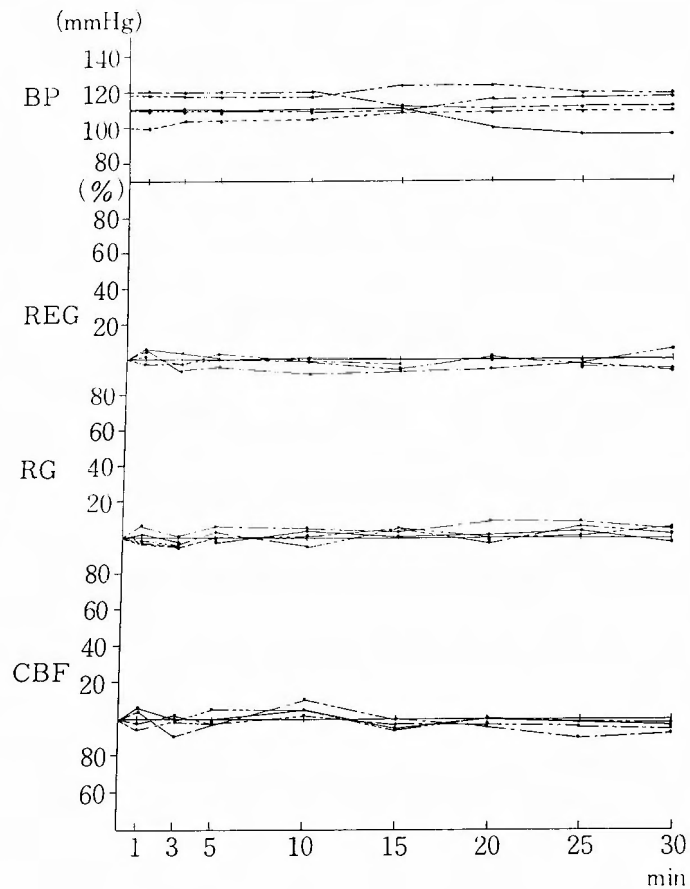
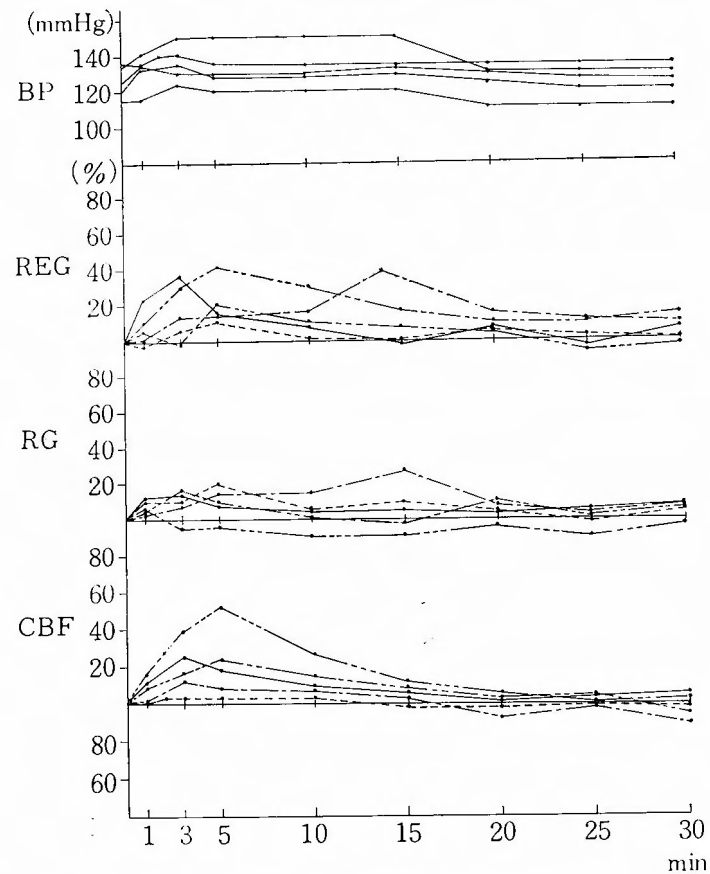


第15図 30% Urea 液 0.9g/kg 点滴静注による変化



第16図 20% Mannitol 液 2g/kg 点滴静注による変化



第17図 Vitamin B<sub>1</sub> 5mg/kg 静脈内投与による変化

第18図 TTFD 5mg/kg 静脈内投与による変化

## E. 小 括

以上の実験結果を要約すると次の如くである。

ethylphenylephrine hydrochloride 投与により、血圧は上昇し、同時に脳血流量は増加するが、下肢 RG 振幅は低下し、REG には一定の変化が見られない。

metaraminol bitartrate 投与により、血圧は上昇し、脳血流量も一時軽度の増加を示すが、後に却って減少する。下肢 RG は著明に低下し、REG も低下傾向を示す。

papaverine 投与により、最初血圧が一過性に下降し以後もその傾向を続けたに拘らず、脳血流量は増加し、REG 振幅を増大する。下肢 RG も軽度増大傾向を示す。

nylidrin hydrochloride 投与により、REG、下肢 RG とも振幅増大するが血圧低下し、脳血流量はむしろ減少気味である。

tolazoline 投与により REG 振幅増大、同時に脳血流量も増加し、下肢 RG は増加、血圧は下降傾向を示す。

Kallikrein 投与により REG 振幅は著明に増大するが、血圧低下が著明で、脳血流量は一過性増加の後、著明な下降を示す。

30% 尿素液投与により REG 振幅は有意な増加を示し、これと平行して脳血流量も増加する。血圧は軽度上昇する。

20% mannitol 液投与により REG 振幅の著明な増加とともに、脳血流量も有意な増加を示す。血圧には変化を見ない。

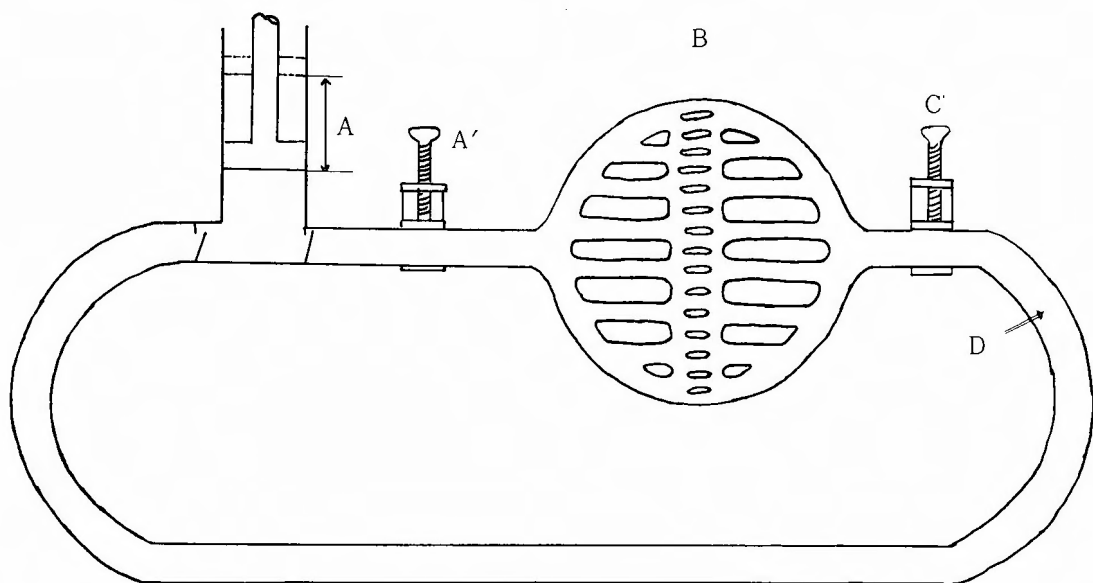
vitamin B<sub>1</sub> 投与により REG 振幅、脳血流量、血圧等に変化を認めない。

T. T. F. D. の投与により、REG 振幅、脳血流量、血圧とも有意な増加を示す。下肢 RG 振幅も増加傾向を示す。

## IV 考 按

## 〔1〕 基礎的実験について

人あるいは動物の頭皮上、あるいは頭皮下より導出記録された RG は、心収縮期に一致して曲線が上昇、すなわち impedance が減少する方向の動きを示す。これに対して硬膜上においた 1 対の電極より導出記録された RG は、心収縮期に一致して曲線が下降、すなわち、impedance が増大する方向の動きを示す。これは心収縮期に一致して頭蓋内に流入する血液が髄液を脊髄方向へ駆出し、駆出される髄液の方が血液よりも電気抵抗が低いためである。従って脳自身の RG を記録しようとするれば、脳内に電極を挿入して髄液の動きに影響されない RG、すなわち脳内 RG を得なければならない。著者はこの点を実証し、脳内埋没電極によって記録された RG は脳自身の RG すなわち REG



第19図 末梢循環の Schema

A: 脈圧, A': 抵抗, B: 脈波測定部, C: 抵抗, D: 血液粘性.

であることを述べた。

REGの脳循環研究への利用価値を検討し、本法を内頸動脈血流量測定などと併用しながら、諸種薬剤の脳循環に及ぼす影響を検討せんとするのが本研究の目的であるが、その前にRG一般について、その振幅変化が何を意味するかということを考察しておく必要がある。

一般に末梢循環に関与する2大因子として1) perfusion pressure, 2) 末梢血管抵抗があげられており、後者の中には、神経性、体液性、器質性などの原因による血管の収縮あるいは拡張とか血液粘性の変化などが含まれており、脳循環に関しては更に頭蓋内圧も2)の因子に含まれる。さてRGを問題にする場合、perfusion pressure(静脈圧は非常に低いので主として動脈圧より成っている)は平均動脈圧による直線分と脈圧による変動分とに分けて考慮する必要があり、RG振幅に関与するのは後者である。この後者のみをとり出して、これと末梢におけるRG振幅及び流入路における抵抗との相対関係を考慮してみると、図19のごとく、Aすなわち脈圧が増大するとBの脈波すなわちRG振幅は増大する。普通心搏出量の増大は平均動脈圧とともに脈圧を増大させるから、この場合RG振幅増大は心搏出量増大を推定せしめる。つぎにA'の部分の抵抗が増大したとすると、その末梢では脈圧は低下し、Bの脈波即ちRG振幅は低下する。これは実験結果の〔1〕2)に於いて述べたことによって示されている。この場合も脈圧の低下は平均動脈圧の低下を伴っているから、RG振幅の低下は血流量低下を示すことになる。Bにおける管腔狭窄などによる抵抗増大はBの脈波即ちRG振幅を当然低下させ、これは血流量低下を来すことになる。又逆にこの部における脈管壁の弛緩などによる抵抗低下は実験結果〔1〕2)の星状神経節遮断例にみられるごとくRG振幅の増大を来し、血圧が同一水準に維持されればB部における血流量は当然増加する筈である。つぎに静脈還流の障害に相当するCの部の抵抗増大について考えると、Cよりも中極側であるB部の脈波即ちRG振幅は実験結果〔1〕2)に実験的に証明されている如く増大する。それにもかかわらず流量は抵抗増大のため低下するわけで、この場合RGは振幅増大が血流量増加を示さないわけである。

以上要するに、RG振幅増大は心拍出量の増大、末梢血管抵抗の低下、あるいは静脈還流の障害により惹起され、その低下は逆の場合に起るわけである。RG

振幅の変化と局所血流の変化との関係は上述したごとく諸要因に規制され、それら因子の様々な組合せにより両者の対応関係もちがって来るわけであるが、これらのことを諒解した上で頭部rheographyを脳循環の解析に利用すれば、有益な1つの鍵を提供することになろう。

## 〔2〕 各種薬剤投与による検討

### A. 昇圧剤

頭部外傷を含め、諸種外傷急性期に一次性ショックあるいは出血や組織挫傷による二次性ショックが起りやすいことは周知の事実であり、このような場合各種昇圧剤が使用されるが、かかる薬剤の使用により脳循環がいかなる影響を受けるかは重大な関心事である。本研究では現在臨床的に使用されている昇圧剤2種類についてこの点を検討した。

#### 1) Ethylphenylephrine hydrochloride (Effortil)

Etilefrine(1-meta-hydroxyphenyl-1-hydroxy-2-ethylaminoethane)はadrenalinをmodelとしてK. Unnaによって合成されたsympathomimetic amin, adrianolのethyl derivateである。

Unna<sup>16)</sup>の一連の薬理学的研究からsympathol(neosynephrine)とともに血圧上昇剤として有用性が認められている。作用はsympatholに似ているがより強いとされている。血管に対する作用は3~5倍血圧に対する作用は5倍で投与量は比較的少量でよいとされている。

Hildebrande<sup>17)</sup>は23例にEffortilを使用した経験より心拍出量30~80%増加、末梢血管抵抗14~51%減少、従って循環血流量増加し、収縮期血圧は最大23%上昇、拡張期17%下ると報告している。

Gottstein, U<sup>18)</sup>によればEffortilは血管収縮作用により生じた血圧上昇により二次的に脳循環血流量を増加する。その効果はショック状態に於いて著明であると報告している。

著者の実験結果によると、前述のごとく、本剤投与により血圧が上昇するにつれて脳血流量は増加しており、これはGottstein<sup>18)</sup>の報告と一致している。この際下肢RGの振幅は有意の低下を示しているの、彼の説くごとく脳を除く末梢血管の収縮が起っていることが考えられる。上述Hildebrande<sup>17)</sup>が末梢血管抵抗の低下を説いているのとは一致しない結果である。一方において、このように本剤により脳血流が促進されているに拘らずREG振幅は特に増大、減少な

ど一定の有意な傾向を示していない。これは、本剤が adrenaline と同様<sup>19)</sup>、動脈内注射によってのみ脳血管収縮作用が起る程度の弱い直接作用を有し、一方血圧上昇による受動的血管拡張作用とのバランスが個体差を示すためこのような結果になったのであろうか。いずれにしても、本剤は脳血流を促進せしめるので、ショックに際しての本剤の作用は、脳循環上でも有益である。

## 2) Metaraminol bitartrate (aramine)

metaraminol bitartrate : laevo-1-(hydroxyphenyl)-2-amino-1-propanol hydrogen d-tartrate) は合成昇圧アミンで血管収縮が強く、心臓に対する作用は緩和な交感神経刺激剤である。ショックの如き急激な血圧下降のさい血圧上昇の目的で使用されている。

本剤の脳循環におよぼす影響は 1-norepinephrine のそれと同様である。Moyer<sup>20)</sup>は aramine 及び nor epinephrine により血圧を正常レベルより上昇せしめると脳血流量の減少が認められるが、節遮断剤により血圧を低下せしめ脳血流減少の状態で使用すると、血圧が正常に復するとともに脳血流量も増加するとしている。

著者の実験結果によると、本剤投与により血圧が正常より上昇するにつれて、脳血流量も増加するが、その程度は血圧上昇程度に比して軽度で、しかも後には却って対照値よりも低下する。下肢 RG は著明な振幅低下を示し、末梢血管の強い収縮がうかがえる。

REG 振幅は一般に低下傾向を示すものの、有意な振幅低下を示すのは 25 分後である。著者の実験結果は、一時脳血流量を上昇せしめた点で Moyer ら<sup>20)</sup>の結果とやや異っているが、投与量、投与法の差も考慮されよう。本剤は著明な血圧上昇にも拘らず REG 振幅は低下傾向を示す点 nor-epinephrine の効果<sup>21)</sup>と似ており、この点 Moyer ら<sup>20)</sup>の結論と一致する。

## 3) 昇圧剤について的小括

外傷性ショックなどに際して昇圧剤の使用する場合、その薬剤は可及的に脳循環を障害しないようなものであることが望ましい。この点において、上に検討した 2 薬剤中では、Effortil の方が好ましい薬剤であると云えよう。何故なら、aramine はその著明な血圧上昇効果に拘らず、脳血流量は一過性増加の後減少を示し、これは REG 振幅変化から推則してその脳血管収縮効果によるものと思われるからである。

## B. 血管拡張剤

広義あるいは狭義の頭部外傷後遺症や各種脳器質疾患に際して、脳循環を促進せしめてその機能回復、愁訴の緩解を促進せんとして諸種の所謂脳血管拡張剤が使用されている。このような薬剤が果して脳循環促進作用を有するかどうかを検討するため、代表的な所謂血管拡張剤 4 種類について実験的検索を行なった。

### 1) Papaverine hydrochloride

papaverine hydrochloride (6,7-Dimethoxy-1-veratryl-isoquinoline-hydrochloride) は opium より誘導された benzyl-isoquinoline-alkaloids の一つであるが、麻酔作用は殆んどなく、その主な薬理作用は平滑筋の弛緩である。

papaverine の脳血管に対する作用については、Sèze (1938)<sup>22)</sup>は熱電対法によって犬の潜在性皮質血管を拡張せしめる作用を観察した。また Lubsen (1941)<sup>23)</sup>は兎において脳血管及び内頸動脈血流の増加を認めている。

papaverine の人の脳循環に対する影響について、Shenkin<sup>25)</sup>は papaverin の静脈内投与の後、脳血管抵抗のかんりの減少を認めた。しかし平均動脈圧はそれに伴って低下するため脳血流は著明な変化を認めなかったとしている。

Jayne and Scheinberg<sup>26)</sup>は脳循環障害を有していない患者に 0.2g の papaverine 静脈内投与が脳血管抵抗を減少させ、動脈血圧の低下にもかかわらず脳血流が 13% 増加した事を認めた。

真島ら<sup>27)</sup>も本剤により脳血流量の増加を認め、この際に平均動脈圧は下降又は不変であったとしている。

Handa ら<sup>28)</sup>は電磁流量計を使用し内頸動脈血流量を測定し増加を認めている。

半田ら<sup>29)</sup>は  $Xe^{133}$  clearance 法により脳局所血流量測定にて 6.1% の脳血流増加を認めている。

rheography による観察では今立<sup>30)</sup>、倉田<sup>31)</sup>は脳血流増加、桑原<sup>10)</sup>は脳血管拡張及び脳血流増大を認めている。しかし今立、倉田の誘導方法は頭皮誘導によるため脳血流量とは云い難いと思う。

著者の実験結果では、最初血圧が一過性に下降しているに拘らず、脳血流量は増加し、REG 振幅も増加している。一方下肢 RG は軽度増大傾向を示すが有意でなく、少くとも本実験の投与量、投与法に関する限りでは papaverine は、脳血管を他の体部の血管よりも高度に拡張させるため、脳血流量の増大を起させたのであろう。著者のこのような実験結果は上記諸家の

報告とほぼ一致している。

## 2) Nyldirinehydrochloride (Verina)

nylidrine hydrochloride: 1-(p-hydroxypenyl)-2-(1'-methyl-3'-phenylpropylamino)-1-propanolhydrochloride の構造は epinephrine-ephedrine 系であるが、その作用はこれらの血管収縮作用、血圧上昇作用とは全く逆の血管拡張作用を示すとされ、主として末梢血管の閉塞性疾患の治療に用いられている。

本剤の脳循環への作用については、Winsor<sup>32)</sup> は兎の頸動脈に nyldirine 1 mcg/kg/min を注入し、内頸動脈血流量が45%増加する事を認め、5%の平均動脈圧の下降があり、脳血管抵抗の減少を認めた。

貫又ら<sup>33)</sup>は bubble flowmeter にて犬の頸動脈血流量を測定し nyldirine 0.05mg/kg 静脈内注射にて血圧は対照値より 35mmHg 下降、頸動脈血流量も減少したが、後者は血圧下降の回復と共に回復して28%の増加を認めた。また頸動脈内注射にて 0.05mg を投与したところ、呼吸、血圧には著変なく、血流量は直ちに63%増加し15~20分で回復した事を認めた。

人の脳血流量の測定では、Eisenberg<sup>34)</sup>のN<sub>2</sub>O法による測定にて nyldirine の経口投与、2週間以上の連続投与の場合は脳血流量の増加が、また脳酸素消費量は2/3例に増加が認められた。

新ら<sup>35)</sup>は脳血管障害の患者5例に本剤5mg筋注及び経口投与にて全例に脳血流増加、血圧下降、脳血管抵抗減少及び脳代謝諸量増加傾向を認め、自覚症の改善を認めた。一方秋山<sup>36)</sup>は血圧下降、脳血管抵抗減少を認めたが脳血流量は不変としている。

著者の実験結果では、REG 振幅も増大しているものの、下肢RG 振幅増大の方がむしろ大きく、脳血管拡張は得られても同時に起る全身血管拡張のため血圧が著明に低下し、そのため脳血流量は増加せず、むしろ減少気味で、注射開始1分後の減少値は有意である。すなわち本剤の脳循環促進効果は、少なくとも本実験の投与量、投与法に関する限り papaverine よりも劣るといえる。本実験のこのような所見は、上記貫又ら<sup>33)</sup>、秋山<sup>36)</sup>の報告と軌を一にするものである。

## 3) Tolazoline hydrochloride (Imidalin)

tolazoline hydrochloride: 2-Benzyl-2-imidazoline hydrochlorideは1939年 Hartman and Isler<sup>37)</sup>によりイミダリン化合物中もっとも血管拡張作用及び血圧下降作用のある事が明らかにされた。本剤は交感神経遮断作用を有し、直接に末梢性血管拡張を引き起

し<sup>38)</sup>、又交感神経遮断作用を引き起すに不十分な量でも低血圧と多くの組織、殊に皮膚及び筋肉における血流増大を来すことが認められている<sup>39)40)</sup>。

Imidaline の脳循環に及ぼす影響については、Engel<sup>41)</sup>は頭窓法により猫の軟脳膜血管が拡張することを認め、Cholst<sup>42)</sup>は人に於いて網膜血管の拡張を観察した。平田<sup>43)</sup>も同様の方法で家兎の軟脳膜血管を観察しているが、殆んど見るべき反応が認められなかったとしている。

Dewar<sup>44)</sup>は N<sub>2</sub>O 法により僧帽弁膜狭窄症の患者で 20~25mg の Imidaline 静脈内注射が動脈血圧の僅かの低下にも拘らず、脳血流を25%増加せしめた事を報告している。

Scheinberg<sup>45)</sup>は 50~100mg の静脈内投与により5%の血圧下降を認めたが、血管抵抗は5%増加、脳血流も12%減少を認めている。

牧野<sup>46)</sup>は 10~20mg 静注にて1.7%の血圧低下を認めたが、脳血流量は4.8%減少を認めた。

rheographyによるものでは、桑原<sup>10)</sup>はImidaline 40mg を頸動脈内に投与して変化を認めなかったと報告している。

著者の実験結果では、注射開始1分後の値についてみると、REG 振幅、下肢RG 振幅とも増大しているが、血圧の有意な低下はなく、脳血流量は増加している。下肢RG 振幅の増大は1~3分の短時間で低下を来しているのに対しREG 振幅の増大は比較的長く注射開始10分後まで続き、同時に脳血流量増加も続いている。この脳血流増加は脳血管拡張による血管抵抗減少に基づくものと思われる。このような著者の実験結果は上記 Engel<sup>41)</sup>、Cholst<sup>42)</sup>、Dewar<sup>44)</sup>、の報告と軌を一にするものである。

## 4) Kallikrein

本剤は主として脾臓、更にまた唾液腺からも生産されるもので、細動脈及び毛細血管の拡張を来すところから脳血管系疾患の治療にも応用されている。Schenk<sup>47)</sup>によれば、本剤は脳血管を含む体血管の拡張によって平均動脈圧を速かに下降させて、四肢に於ける疼痛性血管痙攣を取り除くものであると云う。

Freund<sup>48)</sup>もまた脳血管に及ぼす拡張作用について報告している。

牧野<sup>46)</sup>は高血圧症の4例に20単位を静脈内に注射し5分後に N<sub>2</sub>O 法にて測定したところ、平均動脈圧の軽度の下降とともに脳血流量も軽度減少したが、本剤の脳血管拡張作用を認めなかったと報告している。

相沢ら<sup>50)</sup>は本剤2単位の連続投与を行なった卒中後遺症患者3例に於いて、脳血管抵抗の下降、脳血流量の増大を認め、脳血管拡張作用の存在を推定している。

著者の実験結果では、少くとも本実験に用いた投与量、投与法に関する限り、脳血流促進効果は認められなかった。即ち REG 振幅は著明な増大を示し脳血管拡張状態を来しているにも拘らず、脳血流量は最初一過性の増加を示すものの、ついで相当程度の下降を示すに至る。これは全身血管拡張による血圧低下が著明なためで、最初の脳血流量の一過性増加はその時点では脳血管拡張による血管抵抗減少の程度が血圧低下の程度よりも強かったためでないかと考えられる。著者のこのような実験結果は脳血流自身については上述牧野<sup>46)</sup>の報告と一致するものである。

#### 5) 血管拡張剤についての小括

頭部外傷後遺症や諸種の脳器質疾患の治療法の一つとして、脳循環を促進せしめて症状好転を図る目的で、各種の血管拡張剤が使用されているが、その内4種類をとり上げて検討を加えた。その結果 papaverine と Imidaline とには脳血流促進効果が認められ、Verina と Kallikrein については脳血流はむしろ減少の傾向を示した。一方 REG 振幅より見た脳血管拡張効果は全例に認められており、脳血管が拡張して脳血管抵抗が減少しているに拘らず脳血流量低下を示した Verina および Kallikrein 投与の場合には、全身血管拡張による血圧低下の脳血流減少効果が前景に現れたものと云えよう。勿論本報告の研究ではここに計載した特定の投与量、投与法について検討したので、これらの薬剤がいかなる投与量、投与法の場合にも同様の効果を示すかどうか不明であるが、少なくとも血管拡張剤を脳血流促進の目的で使用する場合には、常に脳以外の全身血管拡張による全身血圧低下の可能性を考慮に入れて使用する必要があり、この点の思慮が足りなければ却って脳血流低下を招く危険性があることを本研究の結果は示していると考ええる。

#### C. 髄液圧下降剤

脳外傷時の脳浮腫を軽減させ、又脳手術時に脳容積を縮小せしめて手術操作を容易にするため高張液、即ち所謂髄液圧(脳圧)下降剤の投与が賞用されている。このような高張液の投与により脳循環がいかなる影響を受けるかは脳神経外科臨床上の関心事である。著者は現在一般的に用いられている代表的な2種類の高張液についてその脳循環に及ぼす影響を検討した。

#### 1) 30%尿素液

尿素は古くから利尿、滲透作用があることで知られていたが、脳圧下降作用については、最初 1927年 Fremont-Smith and Forbes<sup>51)</sup> 1928年 Wolf and Forbes<sup>52)</sup>、の研究がある。前者は3匹の猫の腹腔内使用(30%尿素 25cc)で脳圧下降を、1928年には静脈内注射にて同様の現象を見ている。

1956年 Javid and Settlage<sup>53)</sup><sup>54)</sup>は臨床例3例に大量(0.1~1.0g/kg)の尿素を静脈内に注射し、特別な副作用もなく脳圧の著明な下降と脳容積の縮小を認め同時に Wachtmer<sup>55)</sup>も臨床例で脳圧下降の著しいことを確認し、1958年 Javid<sup>56)</sup>は300例に対して行なった高張尿素液注射の効果について報告している。

髄液圧下降剤として用いられる尿素的脳循環に及ぼす影響についての研究として、斉藤<sup>57)</sup>及び高橋<sup>58)</sup>らは30%尿素液200mlを点滴静注したさいに、髄液圧下降と共に脳血流量および脳酸素消費量の増大、脳血管抵抗の下降を示し、脳循環及び代謝の状態に好影響をみたと報告している。

Goluboff and Shenkin<sup>59)</sup>は Glioma 患者8例に上腕動脈圧、頸静脈圧を測定しながら N<sub>2</sub>O法で脳循環を測定し、尿素 0.44~0.66g/kg 点滴静注にて10~15分かけて投与し、血漿の稀釈を伴って脳血流量は有意の増加を示し、脳血管抵抗の減少を認めた。また髄液圧は低下するが平均動脈圧は大きな変化はないと報告している。

著者の実験結果では、下肢 RG 振幅は注入開始1分後を除いて、有意の変化を示していないのに対して、REG 振幅は全経過を通して有意な増加を示しており脳血管抵抗の減少を示している。脳血流量もほぼこれと平行して増加している。この脳血管抵抗の減少は主として髄液圧下降に起因するものと思われるが、この際脳血流増加に与える他の因子として hemodilution<sup>59)</sup>および hypervolemia も考えられ、軽度の血圧上昇が認められたことは後者の関与を示唆する所見であろう。30% urea 液投与によるこのような脳循環促進効果は、上述斉藤<sup>57)</sup>、高橋<sup>58)</sup>、Goluboff<sup>59)</sup>らの報告と一致する。

#### 2) 20% Mannitol 液

mannitol 即ち C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> は分子量182でその20%溶液は髄液圧を下降し、脳容積を縮小せしめるに安全かつ効果充分な高張液である事は理論上明かである。過去に於ける動物実験及び人間での広範な臨床使用により mannitol は副作用のない事も明らかにされて



いる。

1961年 Wise and Chater<sup>60)</sup> は動物実験で本剤は尿素液などの使用時見られる二次的髄液圧亢進“反跳現象”(rebound phenomenon)を来すことなく脳脊髄液圧を下降させる事を確認した。次いで mannitol は滲透圧的に高張尿素溶液と等しい量を与えられるならば、同様に効果的であり降圧持続時間はより長い事をも明らかにした。又彼ら<sup>61)</sup>は24例の患者に mannitol 1.5-2.0g/kg を点滴静注し髄液圧は50~90%下降し5.5~8時間で最初の圧にもどったが、rebound はなかったと報告している。Shenkin and Goluboff<sup>62)</sup>もまた同様の結果を認めている。

mannitol の脳循環への影響についての報告は比較的小さい。Goluboff and Shenkin<sup>59)</sup>は glioma 患者8例に本剤を使用し尿素の効果と比較報告している。彼らによれば、本剤 0.49~1.09g/kg を10~12分かけて点滴静注を行なったところ、血漿の稀釈とともに脳血流量は有意の増加を示したという。又脳血管抵抗の減少、脳酸素消費量の有意な増加をも認めている。

著者の実験結果では、20% mannitol の注入により、REG 振幅は著明な増大を示し、同時に脳血流量は有意な増加を示している。血圧は殆んど変動を示していない。REG 所見から見て、脳血流量の増加は髄液圧下降による脳血管抵抗低下が重要な因子となっていると考えられるが、30% urea 投与実験の場合と同様、hemodilution<sup>59)</sup>の関与も考慮される。しかし、urea 投与実験の場合と異り、mannitol 投与実験では血圧の変動が殆んどみられないので、hypervolemia の関与については何とも云い難い。また mannitol 投与の場合の方が REG 振幅の変化が著明で、而も最高点に達する時間が早い<sup>63)</sup>、これは本研究における urea 溶液および mannitol 溶液投与方法は臨床的に一般に使用されている投与基準に準じているので、mannitol の注入速度の方が urea 注入速度よりも速かったためと思われる。

### 3) 髄液圧下降剤についての小括

所謂髄液圧(脳圧)下降剤を投与するのは、脳外傷に起因する脳浮腫を軽減せしめようとする時、脳手術に際して脳容積を縮小せしめて充分な手術野を得んとする場合などである。前者の場合、脳循環はもともと相当程度の障害を受けている筈であり、後者の場合も脳べうによる脳組織の圧迫など脳循環阻害方向の因子が加わる可能性があるわけで、この様な場合、かりに

投与された薬剤が脳循環阻害方向に働けば好ましくない事態となるわけである。しかし髄液圧が下降すると脳血管抵抗は当然減少し、それに伴って脳循環は促進されるのではないかということは当然予想される。本研究の結果、この予想は裏付けられ、髄液圧低下および hemodilution による血液の粘性低下(開頭術中使用的場合はこの因子が主となるであろう)によって脳血管抵抗は減少し、脳循環は促進される事が判明した。これは脳神経外科臨床に誠に好都合な事実があると云えよう。

### D. その他

脳外傷を含む各種脳器質疾患の治療や、頭部外傷後遺症の治療に諸種の所謂神経代謝賦活剤が使用されているのは周知の事実である。これら薬剤の内、代表的なものの1つである vitamine B<sub>1</sub> およびその誘導体 TTFD について、その脳循環に及ぼす影響を検討した。

#### 1) vitamine B<sub>1</sub>

脳はその主な energy をもっぱら炭水化物の酸化によって得ているので、糖質中間代謝に必要な酵素である vitamine B<sub>1</sub> は当然その機能及び代謝の維持と密接な関係をもっていると思われる。田坂ら<sup>63)</sup>は vitamine B<sub>1</sub> の脳神経系における生理作用を、コカルボキシラーゼとして糖代謝に関係すること、及び神経の化学的伝導物質であるアセチルコリンの作用を増強し、その生成を促進させることの2つに要約している。さらに vitamine B<sub>1</sub> の血液髄液関及び血液脳関が高いために、大量の静注により初めて髄液及び脳実質内 vitamine B<sub>1</sub> 濃度を上昇させ得るとしている。

脳代謝に関しては1939年 Banga<sup>64)</sup>は in vitro で vitamine B<sub>1</sub> 欠乏のハトの脳組織に vitamine B<sub>1</sub> 又はコカルボキシラーゼを加えて、両者共脳組織呼吸の増加を認めている。

vitamine B<sub>1</sub> の脳循環への影響については、川村<sup>65)</sup>は N<sub>2</sub>O法にて年令57才の9例に vitamine B<sub>1</sub> 10mg, 100mg を投与して、その脳循環諸量を測定したところ vitamine B<sub>1</sub> 投与により脳血流動態及び脳呼吸代謝に著変を認めなかったことを報告している。

著者の実験結果に於いても、vitamine B<sub>1</sub> 5mg/㎖ 静注にて、脳血流量及び REG 振幅にも殆んど変化を認めない。又血圧にも殆んど変化を認めない。これは上記川村<sup>65)</sup>と軌を一にする結果であるが、本剤により脳代謝が促進されて脳細胞の metabolic requirement が増加すればこれに応じて脳血管抵抗が低

下して脳血流が増加する筈である<sup>66)</sup>ので、本研究において REG 振幅増大も脳血流増加も認められなかったことは、次の何れかに起因するのではないかと考えられる。即ち田坂ら<sup>63)</sup>の述べた如く、静脈内に注射された本剤の脳実質への進入は容易でないこと、もともと代謝の障害されていない正常脳（本研究の実験動物における如き）では本剤が特に脳代謝に変化を与えないかもしれないこと、などである。

## 2) TTFD

Thiamine tetra hydrofurfuryl disulfide (TTFD)は活性持続型 vitamin B<sub>1</sub> である。この薬剤の脳循環に対する作用として相沢<sup>67)</sup>は TTFD 30mg 投与による観察にて脳酸素消費量は5例中3例で対照値の10%以上の増加を示し、酸素消費の低下している症例には良い影響を与える事を推察している。しかしながら脳血流量は変化を示さなかったとしている。

著者の実験結果では REG 振幅に注入開始3分後最高21%の有意な増加を示し同時に脳血流量も19.2%と有意な増加を示している。又血圧は10mmHgの有意な増加を示し、下肢 RG 振幅も必ずしも有意ではないが増加傾向を示している。このように REG 振幅の増大および脳血流増加は血圧の上昇と平行して起っており而も下肢 RG 振幅も同様の傾向を示している点、脳血流量の増加は心拍出量の増加に主として起因するものではないかと考えられる。もっとも REG の振幅増大の方が下肢 RG 振幅増大よりも大きい点からみて、相沢<sup>67)</sup>の述べている如く、本剤が脳代謝を促進せしめて、その結果としての metabolic requirement が脳血管抵抗低下、脳血流促進的に働いたことも一つの因子として否定出来ない。

TTFD が心拍出量を増加せしめ得ることは下記の如き文献により示されている。即ち中沢ら<sup>68)</sup>はモルモット心房標本を用いて TTFD(0.125mg/ml) が心収縮張力を約60%増強せしめることを報告している。又田辺ら<sup>69)</sup>はモルモット心房標本を用いて TTFD 2.5μg/ml 以上の濃度で著明に収縮振幅を増大せしめることを報告している。

## 3) vitamin B<sub>1</sub> および TTFD についての小括

現今諸種脳疾患の治療に使用されている各種神経代謝賦活剤各種の中、代表的なものの1つである vitamin B<sub>1</sub> およびその誘導体 TTFD の脳循環に及ぼす影響について検討した。その結果 vitamin B<sub>1</sub> は少なくとも本実験における投与量、投与法に関する限り脳循環に殆んど影響を与えず、これに対して TTFD

は相当顕著な脳血流促進効果を示した。後者の発生機構としては TTFD による心拍出量増大が全身循環とともに脳循環をも促進せしめたことが考えられ、同時に考えられる一因としては、TTFD による脳代謝の賦活が脳組織の metabolic requirement を増大させて、これが脳血管拡張的、脳血流促進的に働いたことも可能である。後者の因子が事実とすれば何故 vitamin B<sub>1</sub> 投与時にはこの現象が起らなかったか、あるいは両者間の脳細胞への進入の難易に因るものであるのか、現在のところ明確な結論は出せない。

## 〔3〕全体に対する考按

冒頭に述べた如く、本研究の目的は、1) 脳内 rheography の脳循環研究への利用価値について検討し、2) 脳循環を内頸動脈血流量変化(便宜上脳血流量変化と呼ぶ)、脳内 RG 振幅変化、四肢 RG 振幅変化、平均動脈圧変化と相互対比することにより解析し、3) 脳外科領域において使用される諸種薬剤の脳循環に及ぼす効果を脳内 rheography などを用いて解析することである。

この内、第3の項目については各個の薬剤毎に考按を加えたので、ここではあらためて検討しない。

さて上述諸実験の検討結果をふまえた上で、脳内 rheography の利用価値およびこれを含む諸方法の併用による脳循環の解析について以下に考按を加えたい。基礎的実験に関する考按の項下に述べた如く RG 振幅は心拍出量の増大、末梢血管抵抗の低下、あるいは静脈還流の障害により惹起され、この低下は逆の場合に起る。この内、静脈還流の影響による変化は、本論文の実験のような場合には特に問題にならないと思われるので、前2者が RG 振幅の変化に主として関与することになる。即ち REG 振幅が増大することは、心拍出量が増大していることを示すか、あるいは脳血管拡張、頭蓋内圧低下などによる脳血管抵抗減少を示すわけで、心拍出量増大の場合には平均血圧上昇を伴う筈でありこの場合 REG 振幅増大は脳血流量増加を示すわけである。本研究における TTFD 投与の場合がこれに相当するわけで、流量計による測定値がこれを証明している。

REG 振幅増大は脳血管抵抗減少によっても起り、この際平均動脈圧が不変ないし上昇しておれば REG 振幅増大は脳血流増加を示していることになる。本研究における tolazoline, urea, mannitol 投与の場合がこれに相当するわけで、流量計による測定値がこれを証明している。一方 REG 振幅増大に伴って平均



動脈圧が下降している場合は、REG 振幅増大は必ずしも脳血流増加を意味せず、逆に脳血流量減少を来す場合がある。nylidrine, Kallikrein などの場合がこれに相当する。

REG 振幅低下の場合にも上記の振幅増大の場合と丁度裏返しのごことが適用され、REG 振幅が不変ないし低下しても平均血圧が上昇しておれば脳血流量は増加していることがあり得る。metaraminol 投与の場合がこれに相当する。

四肢 RG 振幅と REG 振幅とを同時記録対比することにより、脳血管の態度と身体他部の血管の態度と比較して脳血流量変化の解析に役立たせることが出来る事実は既に各種薬剤についての考按の際に示した通りである。

以上の結論として脳内 rheography は脳循環研究の1つの有益な手段となり得る。又内頸動脈血流量変化、脳内 RG 振幅変化、四肢 RG 振幅変化、平均動脈圧変化を相互対比することは脳循環機構の解析に有益である。

#### V. 総括並びに結語

著者は rheography の脳循環研究への応用を考え、基礎的検討を行なうとともに、脳神経外科臨床に関係のある諸種薬剤投与を行ない、脳内 RG、内頸動脈血流量、四肢 RG、平均動脈圧の変化を同時記録する方法で、脳循環変動の観察と解析を行なった、その結果、

1) rheography は組織内への拍動性血液流入出を持続的に記録出来て、しかも一定電気抵抗による定準が得られる点で有用な局所循環観察法であるが、これを脳循環動態観察に応用するには頭蓋及び髄液の存在による影響を除外出来るような方法として、脳内電極による導出記録方法即ち脳内 rheography によらなければならない。

2) 脳内 RG 振幅の変化は心拍出量の変化、頭蓋内圧を含む末梢血管抵抗の変化、静脈還流状態の変化などにより規制されていると云える。脳内 RG 振幅の変化と脳内血流量変化との関係も、これらの諸因子の影響により、次の如く種々の相関様式を示す。

a) 脳内 RG 振幅の増大は心拍出量の増大によって惹起される。この場合血圧上昇所見を伴っている筈であり、このような場合には脳内 RG 振幅増大は脳血流増加を示している。これは TTFD 投与時に観察された。

b) 脳内 RG 振幅増大は脳血管抵抗減少によっても起り、この際平均動脈圧が不変ないし上昇しておれば

脳内 RG 振幅増大は脳血流増加を示す。urea, mannitol 及び tolazoline 投与時に観察された。

c) 脳内 RG 振幅が増大しても平均動脈圧が下降している場合は脳内 RG 振幅増大は必ずしも脳血流増加を意味せず、逆に脳血流量減少を来す場合がある。nylidrine, Kallikrein 投与時に観察された。

d) 脳内 RG 振幅が不変ないし低下している場合でも平均血圧が上昇しておれば脳血流量は増加している場合がある。metaraminol 投与時に観察された。

3) 脳神経外科領域にて屢々使用される諸種薬剤の脳血流への影響を見ると、

a) ethylphenylephrine hydrochloride は血圧上昇と同時に脳血流量を増加させるが、脳内 RG 振幅は一定の変化を示さない。

b) metaraminol bitartrate は血圧を上昇させ脳血流量も一時軽度増加させるが後に減少傾向を示し、脳内 RG 振幅は減少傾向を示す。

c) papaverine hydrochloride は一過性血圧低下を来すが脳血流量は増加し、脳内 RG 振幅も増大する。

d) nylidrine hydrochloride は脳内 RG 振幅を増大させるが、血圧低下を来し脳血流量はむしろ減少傾向を示す。

e) tolazoline は脳内 RG 振幅を増大させ、脳血流量を増加させる。

f) Kallikrein は脳内 RG 振幅を著明に増大させるが、血圧低下を来し脳血流量は一過性増加以後減少傾向を示す。

g) 30% urea, 20% mannitol は脳内 RG 振幅を増大させ、脳血流量も増加させる。

h) vitamine B<sub>1</sub> は脳内 RG 振幅、脳血流量を共に変化せしめない。

i) TTFD は脳内 RG、脳血流量及び血圧を共に増加せしめる傾向を示す。

以上の結論として、脳内 rheography は脳循環研究の1つの有益な手段となり得る。又内頸動脈血流量変化、脳内 RG 振幅変化、四肢 RG 振幅変化、平均動脈圧変化を相互対比することは脳循環機構の解析に有益である。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜りました恩師 竹友隆雄教授、坂田一記助教授に深甚なる感謝の意を表します。なお本論文の要旨は、第23回日本脳神経外科学会、第65回日本外科学会において発表した。

## 文 献

- 1) Mann, M: Study of peripheral circulation by mean of an alternating current bridge. Proc. exp. Biol., 36:670, 1937.
- 2) Nyboer, J: In medical physics, edited O.Glasser et al, 1: 340, Year Book, Publishers Chicago. 1944.
- 3) Holzer, W. und Plozer, K.: Rheocardiographie, ein Verfahren der Kreislaufforschung mit Hilfe der kreislaufbedingten Widerstandsschwankungen Körpers. Mitt. Akad. Wiss, Wien, Mathem-Naturw. Kl., 82: 17, 1945.
- 4) Jenkner, F. L.: Rheoencephalography C. C. Thomas, Springfield, Ill., 1962.
- 5) Millikan, Sieckert and Whisant: Siackert: Cerebral vascular Disease, Grune and Strotton, 1965.
- 6) Polzer, K. und Schufried F.: Rheographische Untersuchungen am Schädel, Wien. Z. f. Nervenheilk., 3:295, 1950.
- 7) Spunda, ch.: Unber wert und Anwendung der Schädelrheographie. Wien. Klin. Waschr., 67: 788, 1955.
- 8) Friedmann, G.: Der Wert der Schädelrheographie. Aerzt. Wschr., 10: 553, 1955.
- 9) 桑原武夫: 頭の電気容量脈波及びインピーダンス脈波について, 脳と神経, 11: 209, 1959.
- 10) 桑原武夫: インピーダンス脈波計による脳循環の研究, 脳と神経, 11: 647, 1959.
- 11) Kottmeyer, G.: Rheographische Untersuchungen am Schädel des Menschen nach Vorübergehender abklemmung der Arteria carotis communis, externa und interna, Arch, Ohren usw. Heilk. U. Z. Hals-usw, Heilk., 181: 235, 1963.
- 12) Perez-Borja, C. and Meyer. J. S.: A critical evaluation of rheoencephalography in control subjects and in proven cases of cerebrovascular disease. J. neurol. Neurosurg. Psychiat., 27: 66, 1964.
- 13) 坂田一記, 佐藤収, 鈴木晴雄, 竹友隆雄: 頭部 Rhography の批判的検討, 脳と神経, 17: 681, 1965.
- 14) Kaindl, F., Polzer, K. und Schuhfried, F.: Rheographie, Eine methode Beurteilung, periphere Gefäße, Dr. Steinkopf, Darmstadt, 1959.
- 15) Moskalenko, Yu. E. and Naumenko, A. I.: Hemodynamica of cerebral circulation. In cerebral ischemia, ed. by E. Simonson and T. H. Mc Gavack. Thomas Springfield, Ill, 21, 1964. (cited from 70)
- 16) Unna, K.: Pharmakologische Untersuchung über neue Sympatolabkömmlinge. Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 213: 207, 1951.
- 17) Hildebrand, K., Block, A. und Jacobi, I.: Experimentelle und klinische Erfahrungen mit einem Kollaps-und Hypotoniemittel aus der Adrinolreihe. Dtsch. Med. Waschr., 75Jg., Nr. 37. S. 1225, 1950.
- 18) Gottstein, U.: Der Hirnkreislauf unter dem Einfluss vasoaktive Substanzen. Einzeldarstellungen aus der theoretischen und Klinischen Medizin. Dr. Alfred Muthig Verlag Heidelberg, 1962.
- 19) Dumke, P. R., and Schmidt, C. F.: Quantative measurements of cerebral blood flow in the macaque monkey. Am. J. Physiol., 138, 421, 1943.
- 20) Moyer, J. H., Morris, G. and Snyder, H.: A comparison of the cerebral hemodynamic response to amine and norepinephrine and the hypotensive subject. Circulation. 10: 265, 1954.
- 21) King, B. D., Sokoloff, L. d., Wechsler, R. L.: The effects of 1 -epinephrine and 1-norepinephrine upon cerebral circulation and Metabolism in man. J. clin. Invest., 31: 273, 1952.
- 22) Séze, S. de: De l' anemie cérébrale á la Congestion cérébrale. Sem. Hôp. Paris 14: 307, 1938. (cited from 24)
- 23) Lubsen, N.: Experimental studies on cerebral circulation of the unanesthetized rabbit. Arch. neel. Physiol., 25: 361, 1941.
- 24) Sokoloff, d.: The action of drugs on the cerebral circulation. Pharmacol. Rev., 11: 1, 1959.
- 25) Shenkin, H. A.: Effects of various drugs upon cerebral circulation an metabolism of man. J. Appl. Physiol., 3: 465, 1951.
- 26) Jayne, H. W., Scheinberg, P., Rich, M. and Belle, M. S.: The effect of intravenous

- papaverine hydrochloride on the cerebral circulation. *J. clin. Invest.* **31**: 111, 1952.
- 27) 真島恵吉ほか：パパペリンの脳循環に及ぼす影響，*精神神経学雑誌*，**57**：409, 1955
  - 28) Handa, J., Meyer, J. S. and Yoshida, K.: Regional pharmacologic responses of the vertebral and internal carotid arteries. *J. Pharmacol. and Experiment. Therap.*, **152**: 251, 1965.
  - 26) 半田肇ほか：血管拡張剤の脳局所血流におよぼす効果，*診療*，**21**：460, 1968.
  - 30) 今立俊雄：Rheograph に依る脳循環の研究，特に各種薬剤の影響について，*久留米医学会誌*，**23**：6849, 1960.
  - 31) 倉田誠，平井弘之：Rheograph による脳循環動態の検索，特にその可能性の検討，*老年病*，**6**：292, 1962.
  - 32) Winsor, T., Hyman, C: The cerebral peripheral circulatory action of Nylidrine hydrochloride. *Am. J. med. sci.* **239**: 594, 1960.
  - 33) 貫文三郎ほか：Nylidrine, I-(p-hydroxyphenyl)-2-(1'-methyl-3'-phenylpropylamino)-propanol-1-hydrochloride. の循環器作用，*日循環器学誌*，**25**：946, 1961.
  - 34) Eisenberg, S., Camp, M. F. and Horn, M. R.: The effect of Nylidrine hydrochloride (arlidin) of the cerebral circulation. *Am. J. med. Sci.*, **240**：85, 1960.
  - 35) 新城之介ほか：血管拡張剤 Nylidrin (Verina) の脳循環に及ぼす影響とその臨床効果，*治療*，**44**：106, 1962.
  - 36) 秋山実：脳循環面よりみたる新血管拡張剤および代謝賦活剤にかんする研究，*日本内科学会誌*，**51**：1369, 1963.
  - 37) Hartmann, M. and Isler, H.: Chemische Konstitution und Pharmakologische Imidazoline. *Arch. exp. path. pharma.* **192**: 141, 1939.
  - 38) Nickerson, M.: The pharmacology of adrenergic blockade. *Pharmacol. Rev.*, **1**: 27, 1949.
  - 39) Ahlquist, R. P., Huggins, R. A. and Woolbury, R. A.: The pharmacology of benzyimidazoline (Priscol). *J. Pharmacol.*, **89**: 271, 1947.
  - 40) Grimson, K. S., Reardon, M. J., Marzoni, F. A. and Hendrix, J. P.: The effects of priscol (2-Benzyl-4,5-imidazoline Hcl) on peripheral vascular disease, hypertension and circulation in patients. *Ann. Surg.*, **127**: 968, 1948.
  - 41) Engel, D.: Cerebral blood vessels and "Priscol" *Brit. med. J.*, **1**: 106, 1952.
  - 42) Cholst, M. R., Sihilback, H. F., Handelsman, M. B. and Levitt, L. M.: The response of the retinal vessels to priscoline in various vascular conditions. *Amer. J. Ophthal.*, **35**: 191, 1952.
  - 43) 平田覚，高橋新太郎：頭蓋窓法による脳血管の生体視察，*日循環器学誌*，**15**：107, 1951.
  - 44) Dewar, H. A., Owen, S. G. and Jenkins, A. R.: Influence of tolazoline hydrochloride (Priscol) on cerebral bloodflow in patients with mitral stenosis. *Lancet*, **1**: 867, 1953.
  - 45) Scheinberg, P., Blackburn, I. and Rich, M.: The effects of intraneous priscoline on cerebral circulation and metabolism. *J. clin. Invest.*, **32**: 125, 1953.
  - 46) 牧野弘毅：血管拡張剤の脳循環・代謝響に及ぼす影響，*日本内科学会誌*，**47**：768, 158.
  - 47) Schenk, P.: Besserung der Gehirndurchblutung durch Kreislaufhormone. *Dtsch. med. Wschr.*, **64**: 1361, 1938.
  - 48) Freund, M.: Congress international de/union therapeutique. I: 1938. (cited from 49)
  - 49) Kenk, R. and Nail, M. R.: Physiology of the circulation of the brain. *Physiol. Rev.*, suppl., No 1: 32, 1952.
  - 50) 相沢豊三ほか：高血圧症及び卒中後遺症に於ける脳循環 *日本内科学会誌*，**42**～377, 1953.
  - 51) Fremont-Smith, F. and Forbes, H. S.: Intra-ocular and intracranial pressure: Experimental Study. *Arch. Neurol. and Psychiat.*, **18**: 550, 1927.
  - 52) Wolf, H. G. and Forbes, H. S.: Cerebral circulation: IV. action of hypertonic solutions. *Arch. Neurol. and Psychiat.* **20**: 1035, 1928.
  - 53) Javid, M. and Settlage, P.: Effect of Urea on cerebrospinal fluid pressure in human subjects: *J. A. M. A.* **160**: 943, 1956.
  - 54) Javid, M. and Settlage, P.: Clinical use of urea for reduction intracranial pressure. *Jr. Am. Neurol.*, **A.**, pp 151, 1957.
  - 55) Wachtler, S. F.: Über die Senkung des Hirndrucks durch Harnstoff: *Dtsch. med. Wschr.*, **82**：855, 1957.
  - 56) Javod, M.: Urea new use of old agent, Reduction of intracranial and intraocular pressure, *Surg. clin. North. Amer.* Aug. 907, 1958.
  - 57) 斉藤義一：脳圧下降剤としての尿素の臨床的使用経験，*治療*，**42**：1520, 1960.

- 58) 高橋忠雄, ほか: 脳血管損傷および頭蓋内圧状態についての研究, 精神神経学雑誌, 62: 700, 1960.
- 59) Goluboff, B., Senkin, H. A. and Haft, H. A. and Haft, H.: The effects of mannitol and urea on cerebral hemodynamics and cerebrospinal fluid pressure. *Neurology*, 14: 891, 1964.
- 60) Wise, B. L. and Chater, N.: Effect of mannitol on cerebrospinal fluid pressure. The action of hypertonic mannitol solution and urea compared. *Arch. Neurol., Chicago*, 4: 200, 1961.
- 61) Wise, B. L. and Chater, N.: The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebrospinal-fluid pressure. *J. Neurosurg.*, 19: 1038, 1962.
- 62) Shenkin, H. A., Goluboff, B. and Haft, H.: The use of mannitol for the reduction of intracranial pressure in intracranial surgery. *J. Neurosurg.*, 19: 897, 1962.
- 63) 田坂定孝ほか: 脳神とビタミンB<sub>1</sub>日本臨牀, 15: 1655, 1957.
- 64) Banga, I., Ochoa, S. and Peters, R. A.: Pyruvate oxidation in brain some dialysable components of the pyruvate oxidation system. *Biochem. J.*, 33: 1980, 1939.
- 65) 川村正敏: ビタミンB群の脳循環及び代謝に及ぼす影響, 慶応医学, 37: 61, 1960.
- 66) Schmidt, c. f., Kety, S. S. and Pennes, H. H.: Gaseous metabolism of the brain of the monkey. *Amer. J. Physiol.*, 143: 35, 1945.
- 67) 相沢豊三, 脳循環とその臨床, 中外医学社, 1966.
- 68) 中沢与四郎, 上野昭: 摘出モルモット心房におけるVB<sub>1</sub>誘導体の細胞薬理学的検討. *Recent literature of Fundamental Studies on Alinamin (Heart)*. 1964
- 69) 田辺恒義ほか, Thiamin 誘導体の心臓作用に関する研究. *Recent literature of Fundamental studies on Alinamin (Heart)* 1964.
- 70) Naumenko, A. I. and Benua, N. N.: The physiological mechanisms of cerebral blood circulation. C C. Thomas, Springfield Ill., 1970.